

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291877 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.06

(22) Дата подачи заявки
2018.05.22

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ MAGL НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛА

(31) 62/510,213

(32) 2017.05.23

(33) US

(62) 201992409; 2018.05.22

(71) Заявитель:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

(72) Изобретатель:
Грайс Шерил А., Винер Джон Дж.М.,
Вебер Оливия Д., Дункан Катарина К.
(US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В данном документе предусмотрены пиразольные соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными в качестве модуляторов моноацилглицероллипазы (MAGL). Кроме того, соединения и композиции по настоящему изобретению являются пригодными для устранения боли.

A1

202291877

202291877

A1

ИНГИБИТОРЫ MAGL НА ОСНОВЕ ПИРАЗОЛА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 62/510213, поданной 23 мая 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном ее объеме.

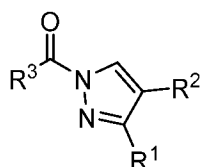
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Моноацилглицероллипаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе. Гидролаза амидов жирных кислот (FAAH) представляет собой другой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как анандамид.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящем изобретении предусмотрены, например, соединения и композиции, которые являются модуляторами MAGL, и их применение в качестве медицинских средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые содержат раскрытые соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. В настоящем изобретении также предусмотрено применение раскрытых соединений в качестве лекарственных препаратов и/или в изготовлении лекарственных препаратов для ингибирования активности MAGL у теплокровных животных, таких как люди.

[0004] В одном аспекте представлено соединение формулы (I),

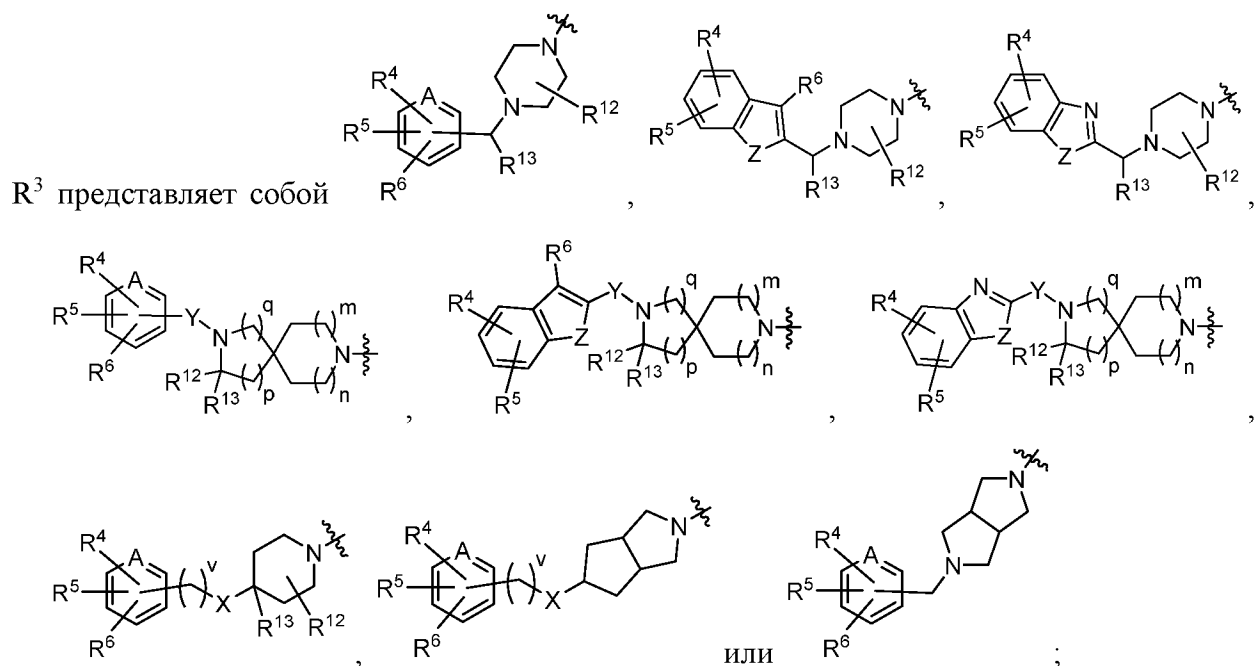


Формула (I),

где

R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵ или -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R² представляет собой H, галоген, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-галогеналкил;



A представляет собой N или C(H);

X представляет собой -O-, -N(R¹⁶)- или -CH₂N(R¹⁶)CH₂-;

Y представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

Z представляет собой -S-, -O- или -N(R¹⁸)-;

R⁴ представляет собой H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₈циклоалкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₃₋₈циклоалкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴;

R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси или фенил;

R⁶ представляет собой H, галоген или C₁₋₆алкил;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, -C₁₋₆алкил-ОН, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R¹² представляет собой H, галоген или C₁₋₆алкил;

R¹³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-ОН, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой Н или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет собой Н, C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-CH_2CO_2H$;

R^{17} представляет собой Н или C_{1-6} алкил;

R^{18} представляет собой Н или C_{1-6} алкил;

v равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

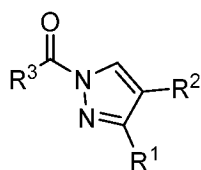
m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0005] В другом аспекте представлено соединение формулы (I'),

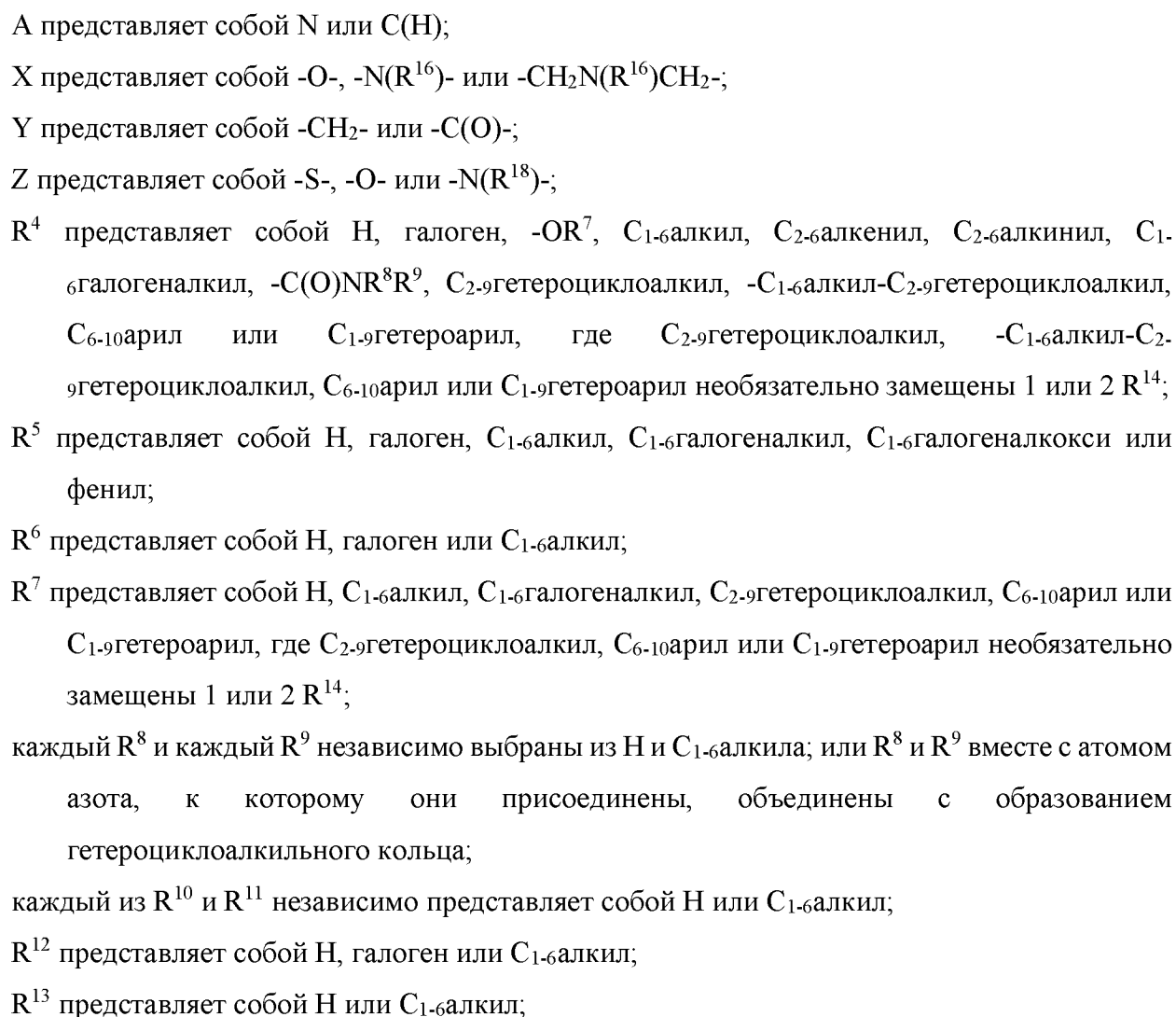


Формула (I'),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой Н, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;



каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-OH, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или $-CH_2CO_2H$;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{18} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

v равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

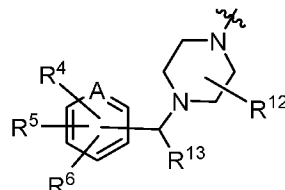
m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

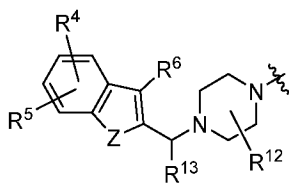
q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0006] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически

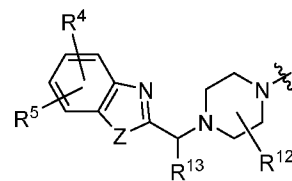


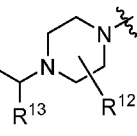
приемлемая соль, где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет

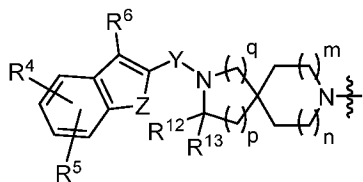


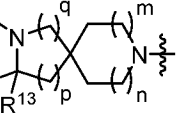
собой . В другом варианте осуществления представлено соединение

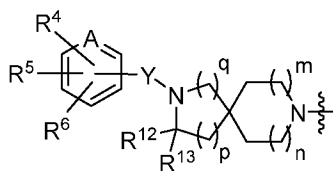
формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

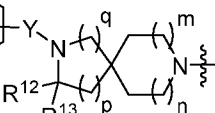


фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет

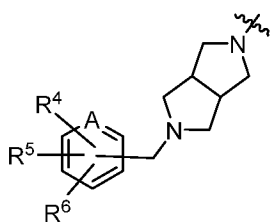


с собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет



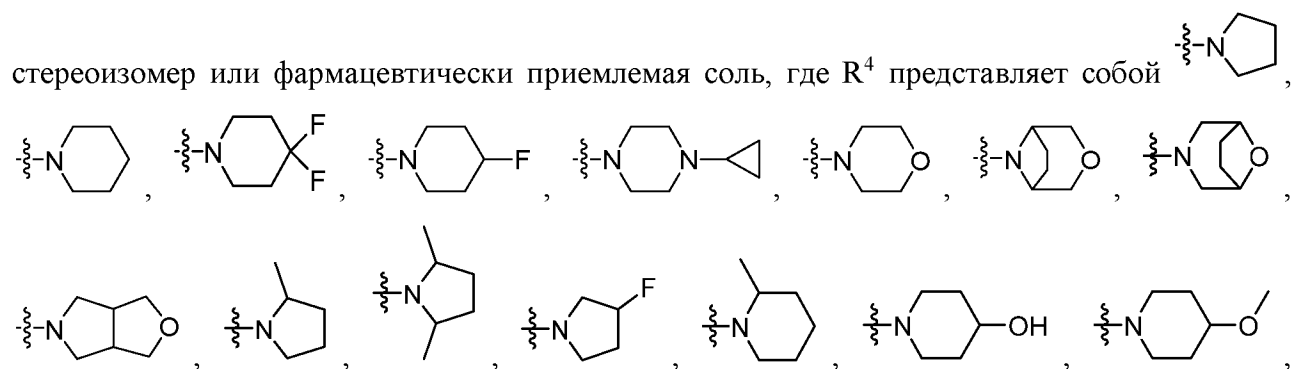
с собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 1, q равняется 2, и p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и p равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и p

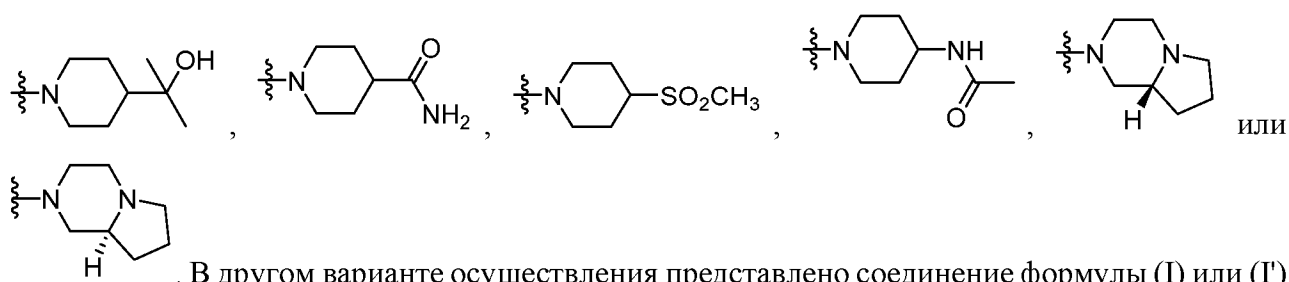
фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -N(CH₃)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -CH₂N(CH₃)CH₂-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет



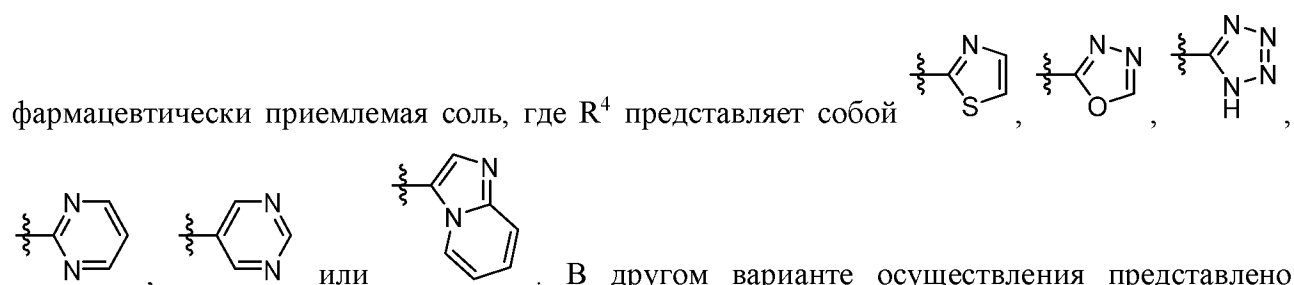
соединением формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкил, C₂₋₆гетероциклоалкил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ представляет собой C₁₋₆галогеналкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил необязательно замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,





или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или



соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или

(I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой H.

[0007] В другом варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (I'), описанное в данном документе, или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0008] В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I'), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронической боли у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I'), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления представлен способ лечения боли, обусловленной воспалением, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I) или (I'), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

[0009] В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I'), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

[0010] В другом варианте осуществления представлен способ лечения склеродермии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I'), представленного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

[0011] В другом варианте осуществления представлен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (I'), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Настоящее изобретение относится, по меньшей мере частично, к модуляторам или ингибиторам MAGL. Например, в данном документе предусмотрены соединения, способные ингибировать MAGL.

[0013] При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты в форме множественного числа, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "средство" включает множество таких средств, и ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или множество клеток) и их эквиваленты. Если в данном документе используются диапазоны для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, подразумевается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты их осуществления. Термин "приблизительно", если он относится к числу или к числовому диапазону, означает, что число или числовой диапазон, к которым он относится, являются приближением в пределах колебания показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон варьируются в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. Подразумевается, что

термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержать", или "содержит", или "имеющий", или "включающий") не исключает элемента, который в некоторых других вариантах осуществления, например, в варианте осуществления любых композиции в соответствии с настоящим изобретением, состава, способа или процесса или т. п., описанных в данном документе, может "состоять из" или "по сути состоять из" описанных признаков.

Определения

[0014] При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано противоположное, следующие выражения имеют значение, указанное ниже.

[0015] При использовании в данном документе C_1-C_x включает C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . C_1-C_x означает количество атомов углерода, которые образуют фрагмент, который оно обозначает (без учета необязательных заместителей).

[0016] "Амино" означает радикал $-NH_2$.

[0017] "Циано" означает радикал $-CN$.

[0018] "Нитро" означает радикал $-NO_2$.

[0019] "Окса" означает радикал $-O-$.

[0020] "Оксо" означает радикал $=O$.

[0021] "Тиоксо" означает радикал $=S$.

[0022] "Имино" означает радикал $=N-H$.

[0023] "Оксимо" означает радикал $=N-OH$.

[0024] "Алкил" или "алкилен" означает радикал с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащий ненасыщенных связей, имеющий от одного до пятнадцати атомов углерода (*например*, C_1-C_{15} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*например*, C_1-C_{13} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*например*, C_1-C_8 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до шести атомов углерода (*например*, C_1-C_6 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (*например*, C_1-C_5 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*например*, C_1-C_4 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*например*, C_1-C_3 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*например*, C_1-C_2 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (*например*, C_1 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до

пятнадцати атомов углерода (*например*, C₅-C₁₅алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (*например*, C₅-C₈алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (*например*, C₂-C₅алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C₃-C₅алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*н*-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (*н*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила) и 1-пентила (*н*-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где *t* равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где *t* равняется 1 или 2), -S(O)_tR^f (где *t* равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где *t* равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0025] "Алкокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы – О-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определенную выше.

[0026] "Алкенил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящего исключительно из атомов углерода и водорода, содержащего по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющего от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, этенил (*т. е.* винил), проп-1-енил (*т. е.* аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где *t* равняется 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где *t* равняется 1 или 2), -S(O)_tR^f (где *t* равняется 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где *t* равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил,

гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0027] "Алкинил" означает группу в виде радикала с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящую исключительно из атомов углерода и водорода, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, имеющую от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t равняется 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

[0028] "Арил" означает радикал, полученный из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода с атома углерода кольца. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит исключительно водород и углерод в количестве от шести до восемнадцати атомов углерода, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т. е.* оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает без ограничения группы, такие как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "арил" или приставка "ар-" (такая как в "аралкил") включают арильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, -

$R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0029] "Арилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -арил, где арил определен выше.

[0030] "Аралкил" означает радикал формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше, например, метилен, этилен и т. п. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой алкиленовую цепь, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Часть аралкильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

[0031] "Аралкилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы $-O$ -аралкил, где аралкил определен выше.

[0032] "Аралкенил" означает радикал формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, определенную выше. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного радикала, которая представляет собой алкениленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

[0033] "Аралкинил" означает радикал формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, определенную выше. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой арил, является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного радикала, которая представляет собой алкиниленовую цепь, является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

[0034] "Циклоалкил" означает устойчивый неароматический моноциклический или полициклический углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или соединенные мостиковой связью

кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкилы являются насыщенными (*т. е.* содержащими исключительно одинарные связи C-C) или частично ненасыщенными (*т. е.* содержащими одну или несколько двойных связей или тройных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, *например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (*например*, C₃-C₈циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (*например*, C₃-C₇циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (*например*, C₃-C₆циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*например*, C₃-C₅циклоалкил). В других вариантах осуществления циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (*например*, C₃-C₄циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенилом". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, *например*, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (*т. е.* бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t равняется 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равняется 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равняется 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0035] "Галогено" или "галоген" означает заместители, представляющие собой бром, хлор, фтор или йод.

[0036] "Галогеналкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

[0037] "Галогеналкокси" означает алкоксирадикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой галоген, определенными выше.

[0038] "Фторалкил" означает алкильный радикал, определенный выше, который замещен одним или несколькими радикалами, представляющими собой фтор, определенными выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п. Часть фторалкильного радикала, которая представляет собой алкил, является необязательно замещенной, как определено выше для алкильной группы.

[0039] "Гетероциклоалкил" означает устойчивый 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале являются необязательно окисленными. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклоалкильный радикал является частично или полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают без ограничения диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиаморфолинил и 1,1-диоксотиаморфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероциклоалкил" включает гетероциклоалкильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо,

тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0040] "Гетероарил" означает радикал, полученный из 3-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. При использовании в данном документе гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, *т. е.* оно содержит циклическую делокализованную π -электронную систему, содержащую $(4n+2)$ π -электронов, в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Гетероатом(гетероатомы) в гетероарильном радикале является(являются) необязательно окисленным(окисленными). Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца(колец). Если в описании конкретно не указано иное, подразумевается, что термин "гетероарил" включает гетероарильные радикалы, определенные выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t равняется 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t равняется 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t равняется 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, при этом каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или

прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

[0041] "*N*-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, который содержит по меньшей мере один атом азота, и в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0042] "*C*-гетероарил" означает гетероарильный радикал, определенный выше, в котором точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

[0043] "Гетероарилокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы –O-гетероарил, где гетероарил определен выше.

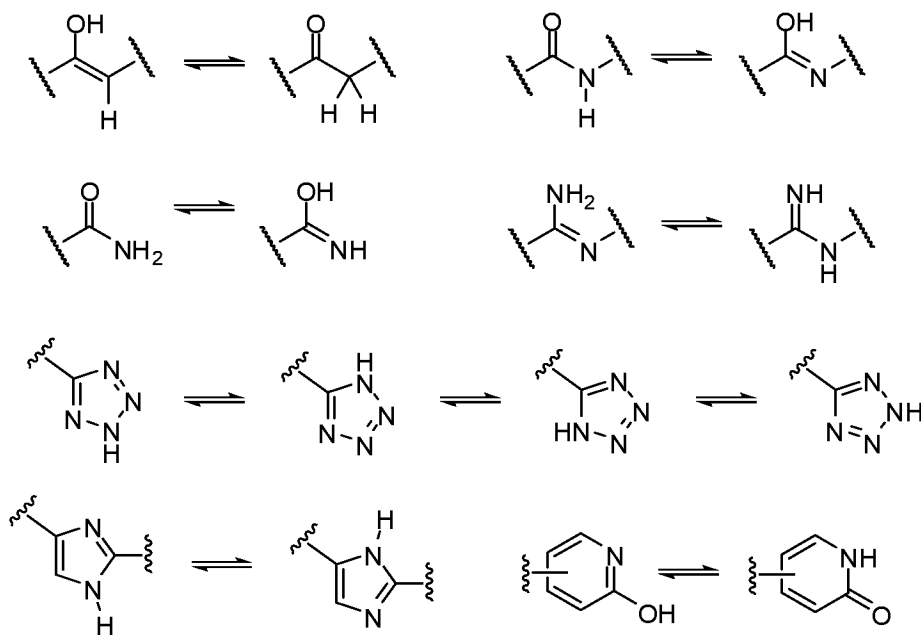
[0044] "Гетероарилалкил" означает радикал формулы – R^c -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкильного радикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

[0045] "Гетероарилалкоксокси" означает радикал, связанный посредством атома кислорода, формулы –O- R^c -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, определенную выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу по атому азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксоксирадикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Часть гетероарилалкоксоксирадикала, которая представляет собой гетероарил, является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

[0046] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат один или несколько центров асимметрии и, таким образом, образуют энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или как (*S*)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытые в данном

документе, рассматриваются в контексте настоящего изобретения. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, подразумевается, что настоящее изобретение включает как *E*-, так и *Z*-геометрические изомеры (*например, цис- или транс-*). Подобным образом также подразумевается, что включены все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы. Термин "геометрический изомер" означает *E*- или *Z*-геометрические изомеры (*например, цис- или транс-*) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" означает структурные изомеры относительно центрального кольца, такие как *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры относительно бензольного кольца.

[0047] "Таутомер" означает молекулу, где возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, находятся в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация является возможной, будет присутствовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают следующие.



[0048] "Необязательный" или "необязательно" подразумевает, что далее описанное событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и что описание включает и случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" подразумевает, что арильный

радикал является замещенным или не является замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

[0049] "Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения основания. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из пиразольных соединений, описанных в данном документе, охватывает все без исключения формы подходящих с точки зрения фармации солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

[0050] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения, и которые образованы с использованием неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п. Также включены соли, образованные с использованием органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиполкарбоновые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. д., и они включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Таким образом, иллюстративные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений

получают путем приведения форм свободного основания в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты для получения соли.

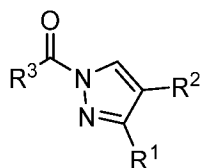
[0051] "Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает такие соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются нежелательными с биологической или другой точки зрения. Такие соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют с использованием металлов или аминов, таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидрабамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, *N*-этилпиперидина, полиаминных смол и т. п. См. Berge et al., *выше*.

[0052] При использовании в данном документе "лечение", или "осуществление лечения", или "смягчение", или "облегчение" используют взаимозаменяемо в данном документе. Такие термины означают подход к получению благоприятных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под "терапевтической пользой" подразумевается устранение или уменьшение интенсивности лежащего в основе расстройства, лечение которого осуществляют. Также терапевтическая польза достигается при устранении или уменьшении интенсивности одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с лежащим в основе расстройством, так, что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще поражен лежащим в основе расстройством. В случае профилактической пользы композиции вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или пациенту, проявляющему один или несколько физиологических симптомов заболевания, несмотря на то, что диагноз данного заболевания не был поставлен.

Соединения

[0053] Соединения формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанные в данном документе, которые являются модуляторами MAGL. В некоторых вариантах осуществления соединения являются ингибиторами MAGL. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанные в данном документе, и композиции, содержащие такие соединения, являются пригодными для устранения боли, лечения мигрени, склеродермии или неалкогольной жировой болезни печени (NASH).

[0054] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I),

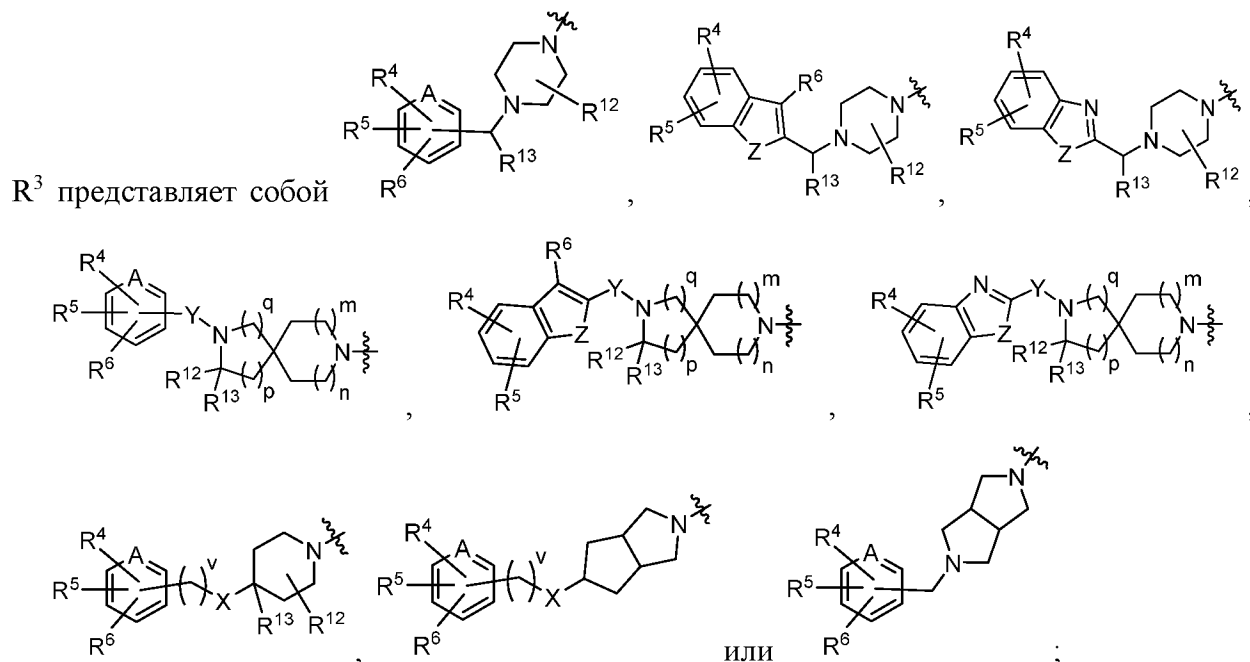


Формула (I),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;



A представляет собой N или C(H);

X представляет собой $-O-$, $-N(R^{16})-$ или $-CH_2N(R^{16})CH_2-$;

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

Z представляет собой $-S-$, $-O-$ или $-N(R^{18})-$;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{3-8} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{3-8} циклоалкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-C_{1-6}$ алкил-ОН, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -ОН, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-ОН, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)OH$, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или $-CH_2CO_2H$;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{18} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

v равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

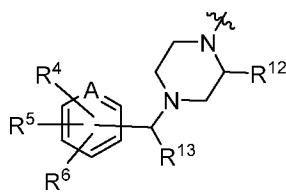
q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

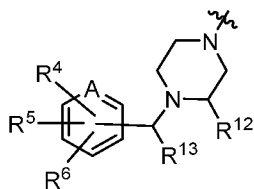
[0055] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение

[0056] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой C₁-алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой C₁-галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R² представляет собой -CF₃.

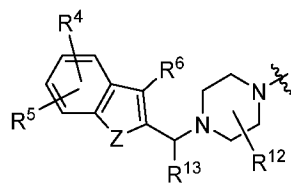
. В другом варианте осуществления представлено



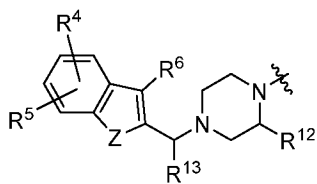
соединение формулы (I), где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^3 представляет собой



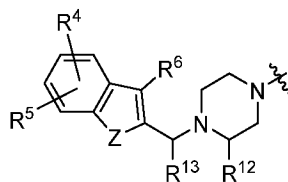
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено



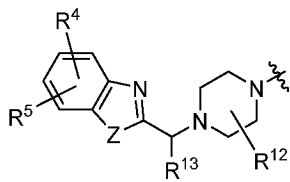
соединение формулы (I), где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^3 представляет собой



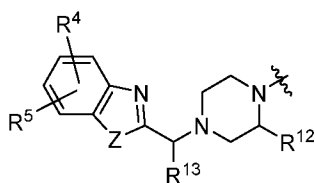
. В другом варианте осуществления представлено соединение



формулы (I), где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^3 представляет собой



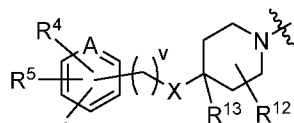
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы



(I), где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления

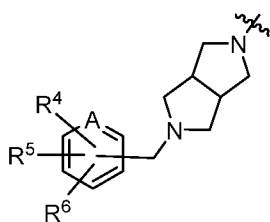
[illegible]

[0059] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^3



- 30 -

CH₂N(R¹⁶)CH₂-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где X представляет собой -CH₂N(H)CH₂-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где X представляет собой -CH₂N(CH₃)CH₂-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где v равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R³

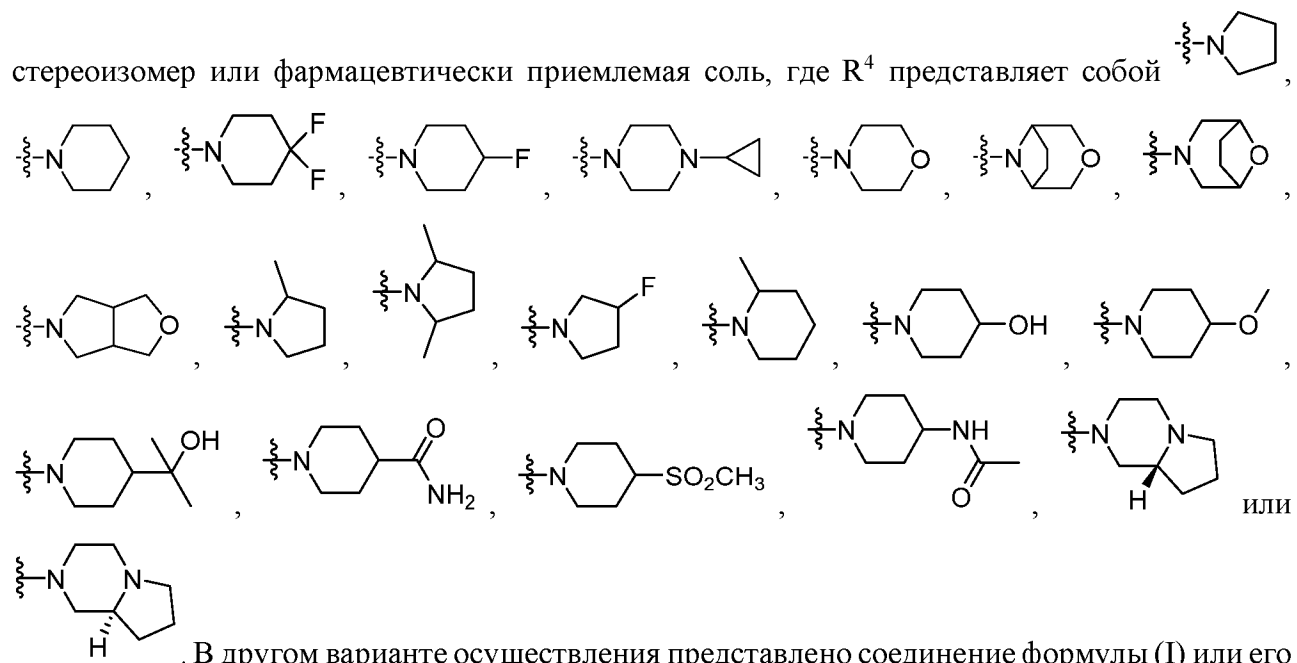


представляет собой

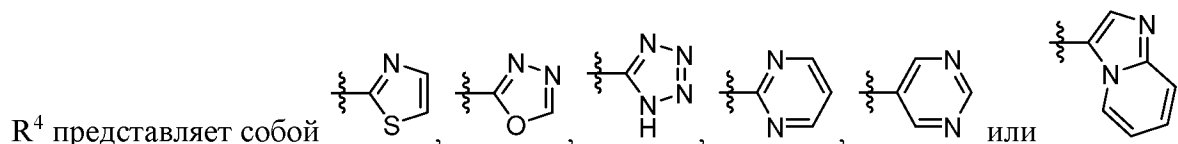
[0060] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₃₋₈циклоалкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴

[illegible]

осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пирозинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пирозинил замещены $-Cl$ или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{3-8} циклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,



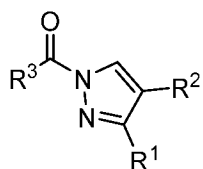
варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где



[0061] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^5 представляет собой -OCF₃.

[0062] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^6 представляет собой -CH₃.

[0063] В некоторых вариантах осуществления представлено соединение формулы (I'),

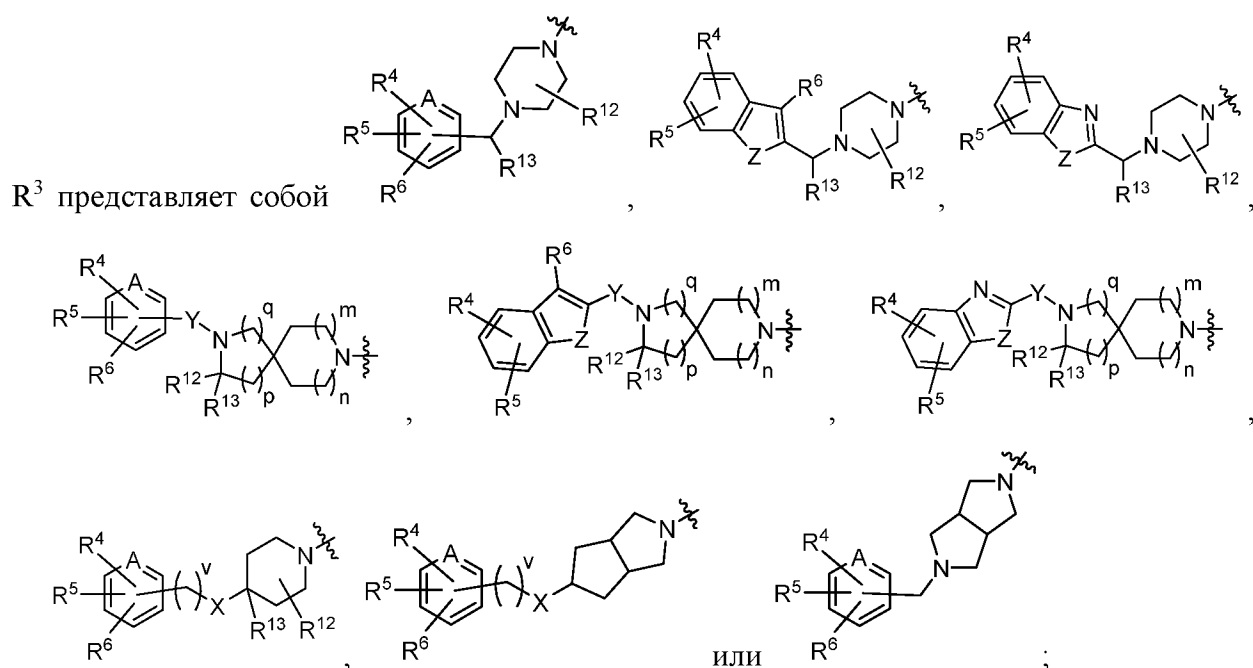


Формула (I'),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;



A представляет собой N или C(H);

X представляет собой $-O-$, $-N(R^{16})-$ или $-CH_2N(R^{16})CH_2-$;

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

Z представляет собой $-S-$, $-O-$ или $-N(R^{18})-$;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, - C_{1-6} алкил-OH, C_{3-8} циклоалкила, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂- C_{1-6} алкила и -N(R^{17})C(O)- C_{1-6} алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет собой H, C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкил или -CH₂CO₂H;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{18} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

v равняется 0 или 1;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

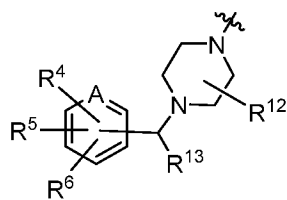
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0064] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой -C(O)OR¹⁵. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R^{15} представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления

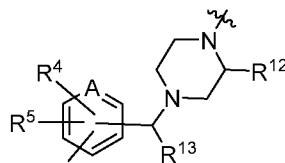
представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой $-CH_3$, и R^{11} представляет собой $-CH_3$.

[0065] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^2 представляет собой $-CF_3$.

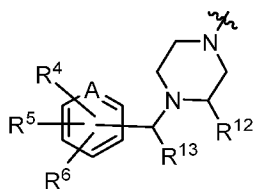
[0066] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^3



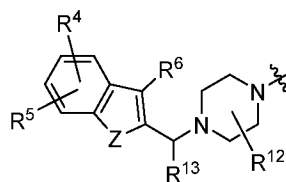
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено



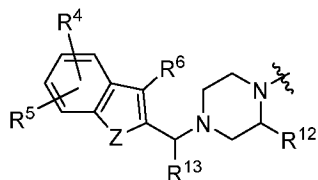
соединение формулы (I'), где R^3 представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^3 представляет собой



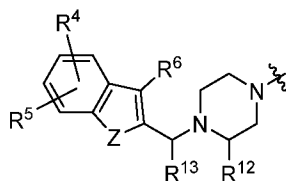
. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено



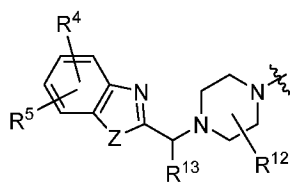
соединение формулы (I'), где R^3 представляет собой



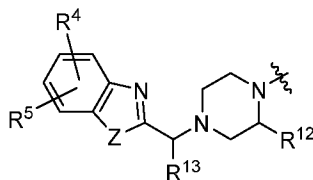
. В другом варианте осуществления представлено соединение



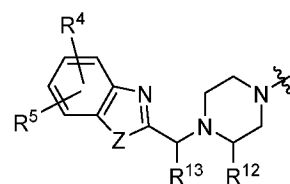
формулы (I'), где R^3 представляет собой



. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы



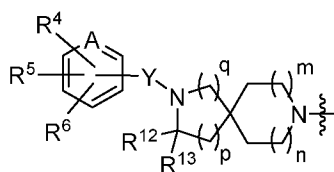
(I'), где R^3 представляет собой



представлено соединение формулы (I'), где R^3 представляет собой

в другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где Z представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где Z представляет собой -N(R^{18})-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где Z представляет собой -N(CH₃)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено

[0067] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^3

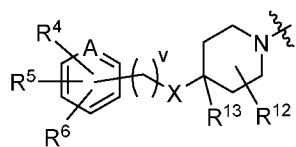


Chemical structure of a substituted benzothiazole derivative. The benzothiazole ring has substituents R₄, R₅, R₆, and R₁₂. The thiazole ring has a substituent Z. The benzothiazole ring is connected via a Y group to a nitrogen atom, which is part of a polymer chain. The polymer chain consists of a repeating unit with a nitrogen atom and a carbon atom, and another repeating unit with a carbon atom and a nitrogen atom. The polymer chain is terminated with a wavy line.

- 39 -

гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 1, q равняется 2, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 0, q равняется 2, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой $-CH_3$.

[0068] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^3



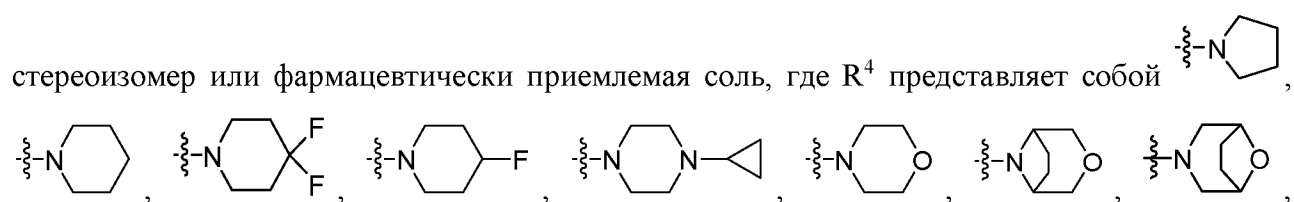
представляет собой . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^{12} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение

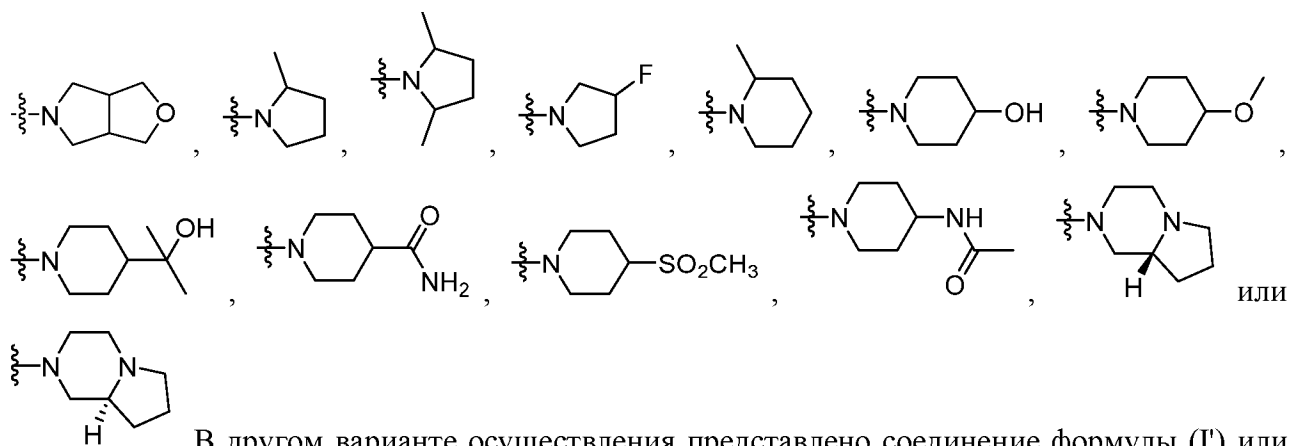
The chemical structure shows a benzene ring with three substituents: R⁴ at the top position, R⁵ at the left position, and R⁶ at the bottom position. The benzene ring is connected at its rightmost carbon to a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline system. The nitrogen atom of this system is at the top right, and the connection point is the carbon atom directly below it.

- 41 -

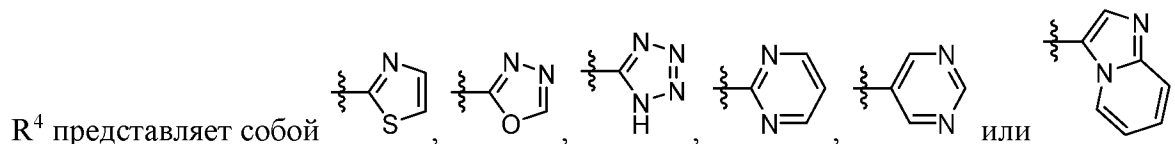
[0069] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкинил, C₁₋₆-галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₂₋₉-гетероциклоалкил, -C₁₋₆-алкил-C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆-галогеналкил, C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₆₋

10арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил необязательно замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил замещены -Cl или -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,





. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I') или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

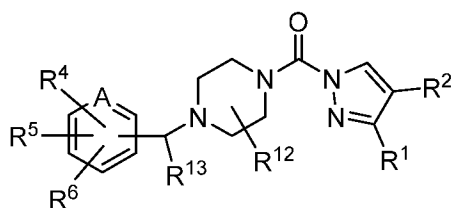


[0070] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено

соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^5 представляет собой $-OCF_3$.

[0071] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^6 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^6 представляет собой $-F$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I'), где R^6 представляет собой $-CH_3$.

[0072] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ia),



Формула (Ia),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

A представляет собой N или C(H);

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

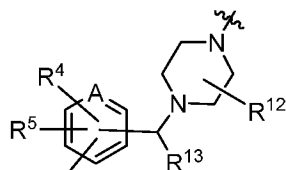
каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-OH, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

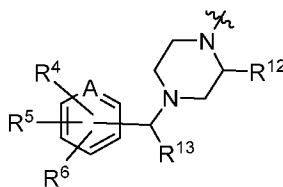
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0073] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), где R^3



представляет собой

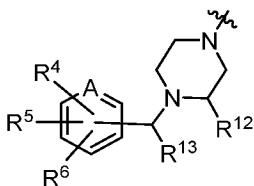
. В другом варианте осуществления представлено



соединение формулы (I), где R^3 представляет собой

. В другом варианте

осуществления представлено соединение формулы (I), где R^3 представляет собой



[0074] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15}

представляет собой H, и R¹³ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R¹² представляет собой H, и R¹³ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R¹² представляет собой C₁₋₆алкил, и R¹³ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R¹² представляет собой -CH₃, и R¹³ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R¹² представляет собой C₁₋₆алкил, и R¹³ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R¹² представляет собой -CH₃, и R¹³ представляет собой -CH₃.

[0077] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где A представляет собой N.

[0078] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены $-Cl$ или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой

The image displays a series of chemical structures representing different substituents for R⁴. These include:

- A pyrrolidine ring attached to a wavy bond.
- A piperidine ring attached to a wavy bond.
- A bicyclic system consisting of two fused six-membered rings, one containing a nitrogen atom, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a fluorine atom at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a cyclopropyl group at the 1-position, attached to a wavy bond.
- A morpholine ring attached to a wavy bond.
- A bicyclic system consisting of two fused six-membered rings, one containing an oxygen atom, attached to a wavy bond.
- A bicyclic system consisting of two fused five- and six-membered rings, one containing an oxygen atom, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a methyl group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a fluorine atom at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a hydroxyl group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a methoxy group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a tert-butyl group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a primary amide group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with a methyl sulfonate group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A piperidine ring with an acetamido group at the 2-position, attached to a wavy bond.
- A complex bicyclic system with multiple nitrogen atoms, attached to a wavy bond.

или

В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или

R⁴ представляет собой











или

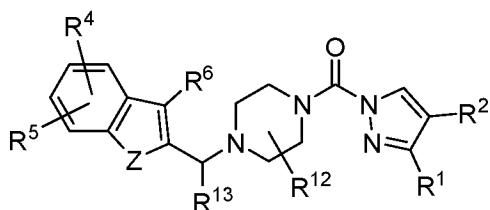


- 50 -

варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^5 представляет собой -OCF₃.

[0080] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia), где R^6 представляет собой -CH₃.

[0081] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ib),



Формула (Ib),

где

R^1 представляет собой -C(O)OR¹⁵ или -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

Z представляет собой -S-, -O- или -N(R¹⁸)-;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил- $-OH$, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

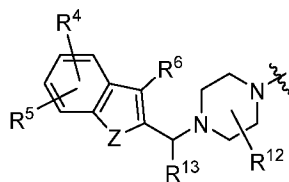
R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

R^{18} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

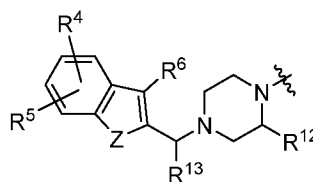
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0082] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^3



представляет собой

. В другом варианте осуществления представлено



соединение формулы (Ib), где R^3 представляет собой

. В другом

варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^3 представляет собой

[0083] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R¹⁵ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R¹⁵ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R¹⁵ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой H, и R¹¹ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой H, и R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой H, и R¹¹ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой C₁₋₆алкил, и R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой -CH₃, и R¹¹ представляет собой -CH₃.

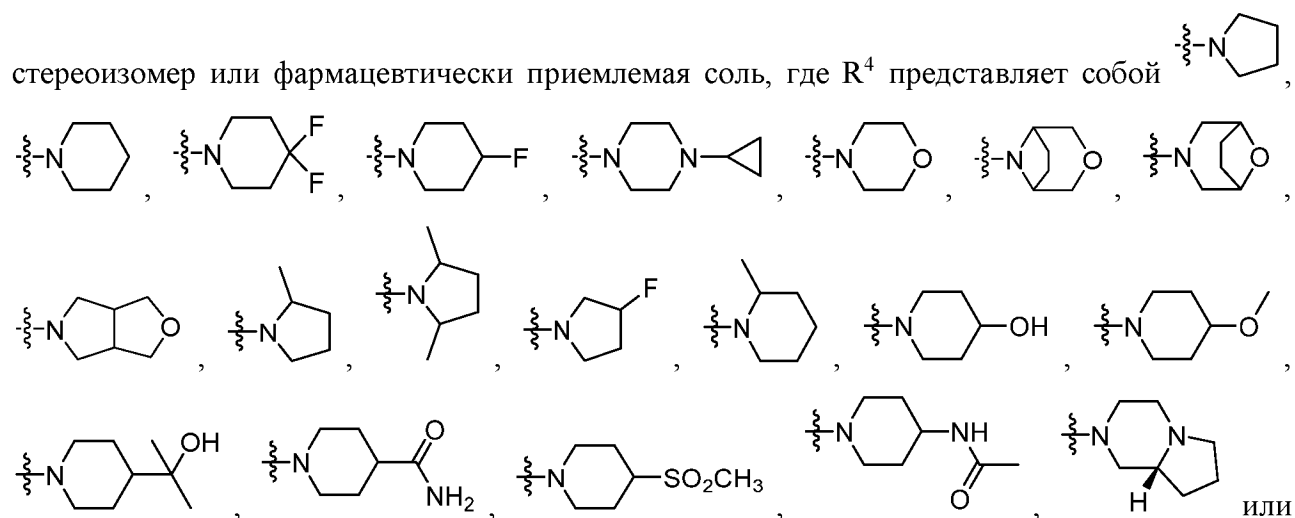
[0085] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{13} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой H, и R^{13} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой $-CH_3$.

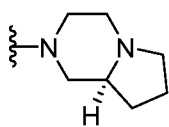
[0086] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где Z представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где Z представляет собой $-N(R^{18})-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где Z представляет собой $-N(H)-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где Z представляет собой $-N(CH_3)-$.

[0087] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом

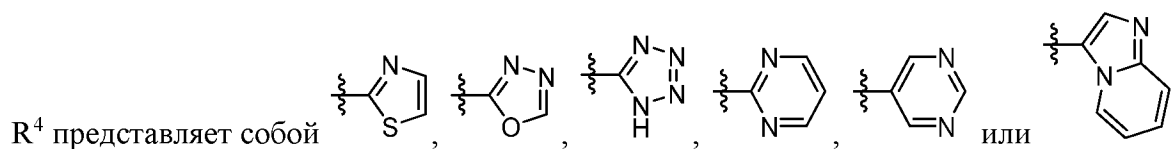
варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆галогеналкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил необязательно замещены

галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил замещены -Cl или -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,





. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

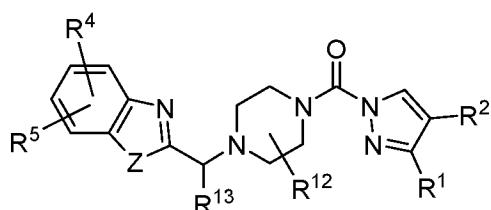


[0088] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^5 представляет собой -OCF₃.

[0089] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^6 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ib), где R^6 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib), где R^6 представляет собой $-CH_3$.

[0090] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ic),



Формула (Ic),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

Z представляет собой -S-, -O- или $-N(R^{18})-$;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-OH, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

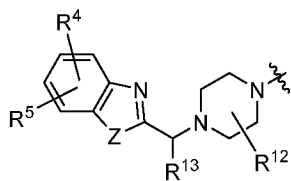
R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

R^{18} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

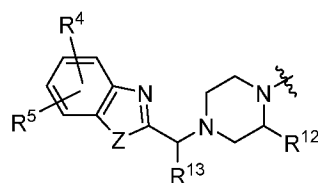
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0091] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^3



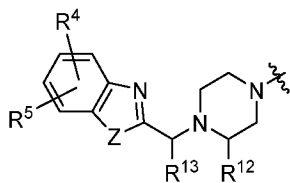
представляет собой

. В другом варианте осуществления представлено



соединение формулы (Ic), где R^3 представляет собой

соединение формулы (Ic), где R^3 представляет собой



[0092] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления

(Ic), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой $-CH_3$.

[0095] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где Z представляет собой $-S-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где Z представляет собой $-O-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где Z представляет собой $-N(R^{18})-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где Z представляет собой $-N(H)-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где Z представляет собой $-N(CH_3)-$.

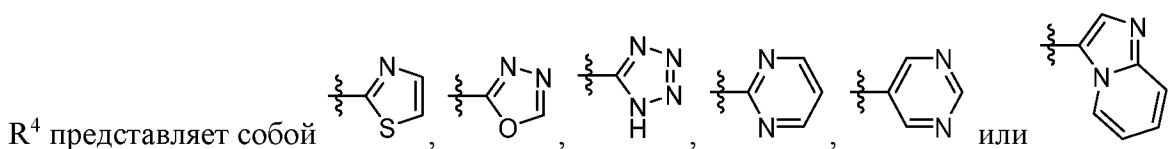
[0096] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7

представляет собой C₁₋₆галогеналкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены -Cl или -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически

приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,



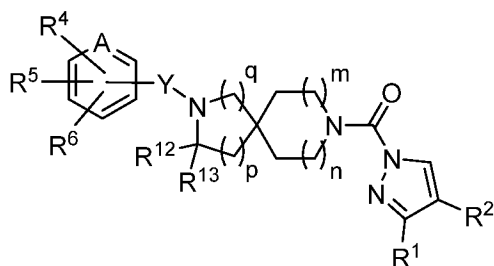
где R⁴ представляет собой C₁₋₉гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₁₋₉гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероарил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где



[0097] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R⁵ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R⁵

представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой - CH_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой - CF_3 . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ic), где R^5 представляет собой - OCF_3 .

[0098] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Id),



Формула (Id),

где

R^1 представляет собой - $C(O)OR^{15}$ или - $C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

A представляет собой N или C(H);

Y представляет собой - CH_2 - или - $C(O)$ -;

R^4 представляет собой H, галоген, - OR^7 , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, - $C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, - C_{1-6} алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, - C_{1-6} алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-OH, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[0099] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10}

представляет собой H, и R¹¹ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой C₁₋₆алкил, и R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ представляет собой -CH₃, и R¹¹ представляет собой -CH₃.

[00100] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой C₁-алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой C₁-галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R² представляет собой -CF₃.

[illegible]

другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой $-CH_3$.

[00102] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где A представляет собой C(H). В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где A представляет собой N.

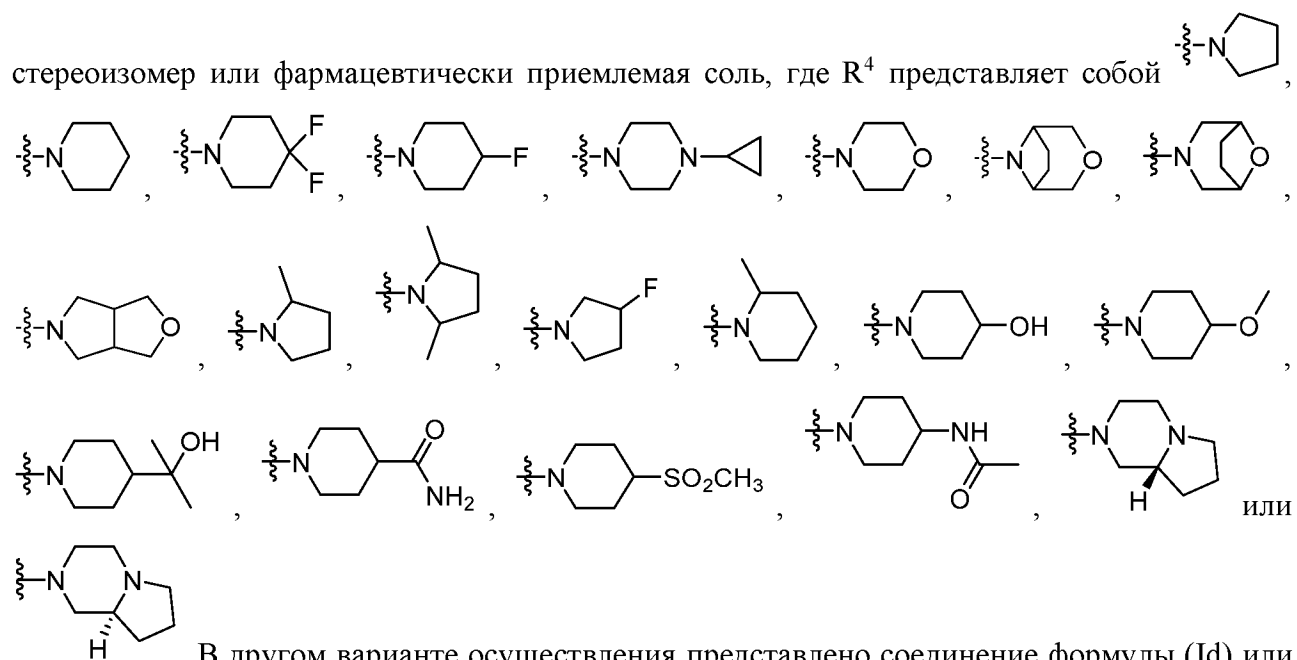
[00103] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где Y представляет собой $-CH_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где Y представляет собой $-C(O)-$.

[00104] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 1, q равняется 2, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 0, q равняется 2, и r равняется 1.

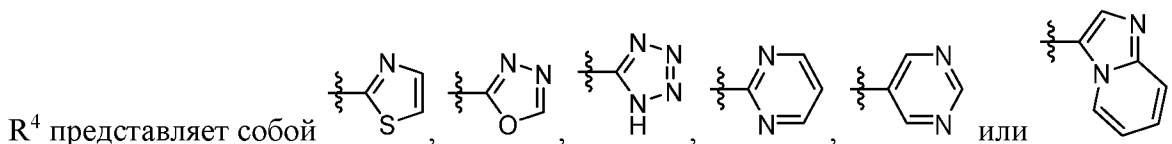
[00105] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-

оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пирозинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пирозинил замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пирозинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пирозинил замещены $-Cl$ или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,



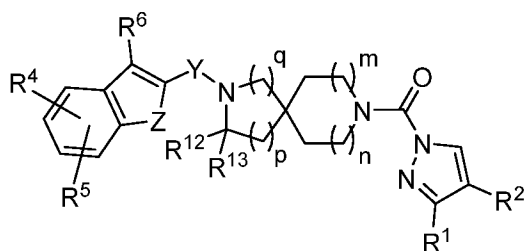
собой незамещенный C₁₋₉гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероарил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где



[00106] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой C₁₋₆галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁵ представляет собой -OCF₃.

[00107] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁶ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁶ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁶ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁶ представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Id), где R⁶ представляет собой -CH₃.

[00108] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ie),



Формула (Ie),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

Z представляет собой $-S-$, $-O-$ или $-N(R^{18})-$;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил- $-OH$, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{18} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00109] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой $-CH_3$, и R^{11} представляет собой $-CH_3$.

[00110] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^2 представляет собой $-CF_3$.

[illegible]

[00112] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Y представляет собой $-\text{CH}_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

[00113] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Z представляет собой -S-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Z представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Z представляет собой -N(R¹⁸)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Z представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где Z представляет собой -N(CH₃)-.

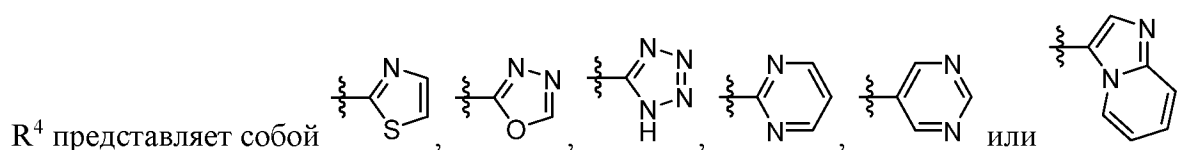
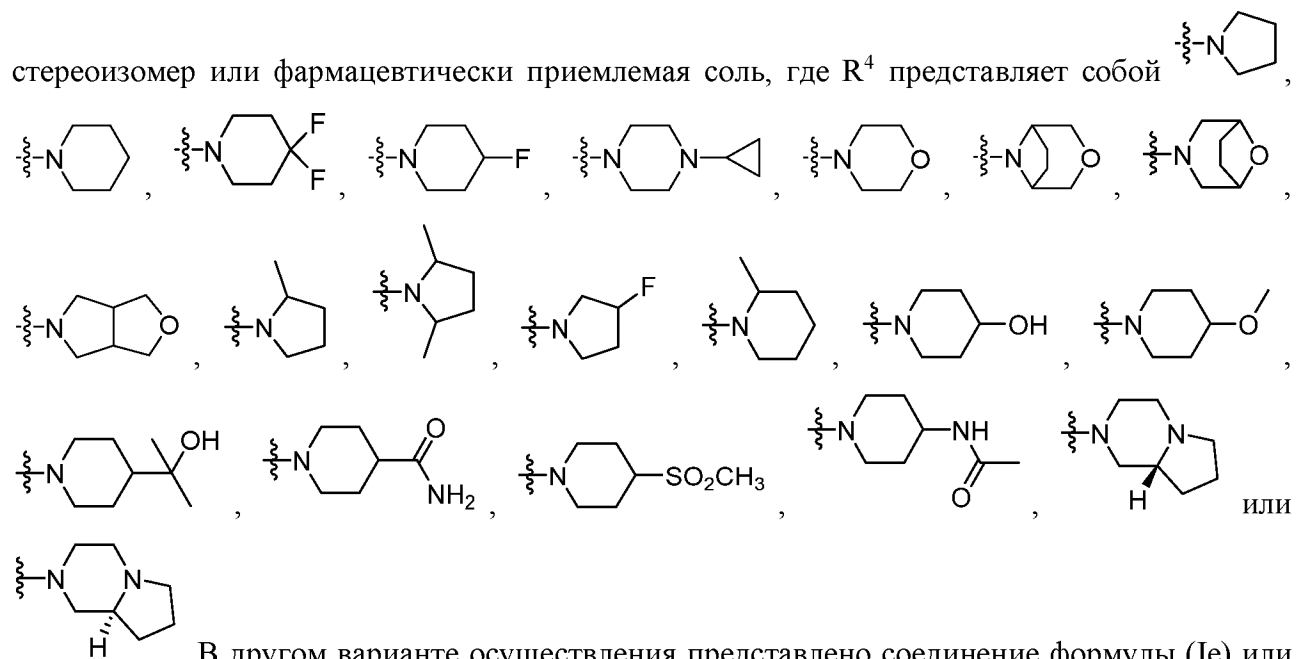
[00114] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 1, q равняется 2, и p равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и p равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и p равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 0, q равняется 2, и p равняется 1.

[00115] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены $-Cl$ или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно

замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

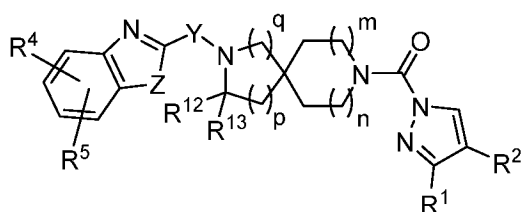


[00116] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси. В другом

варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^5 представляет собой -OCF₃.

[00117] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^6 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^6 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ie), где R^6 представляет собой -CH₃.

[00118] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (If),



Формула (If),

где

R^1 представляет собой -C(O)OR¹⁵ или -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

Y представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

Z представляет собой -S-, -O- или -N(R¹⁸)-;

R⁴ представляет собой H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴;

R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси или фенил;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R¹² представляет собой H, галоген или C₁₋₆алкил;

R¹³ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

каждый R¹⁴ независимо выбран из галогена, -OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкил-OH, C₃₋₈циклоалкила, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкила и -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкила;

R¹⁵ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R¹⁷ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R¹⁸ представляет собой H или C₁₋₆алкил;

n равняется 0 или 1;

m равняется 0 или 1;

p равняется 0, 1 или 2; и

q равняется 0, 1 или 2;

или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00119] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R¹⁵ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵, и R¹⁵ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления

с собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^{12} представляет собой Н, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^{12} представляет собой Н, и R^{13} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой Н. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^{12} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{13} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^{12} представляет собой $-CH_3$, и R^{13} представляет собой $-CH_3$.

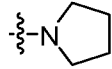
[00122] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Y представляет собой $-CH_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Y представляет собой $-C(O)-$.

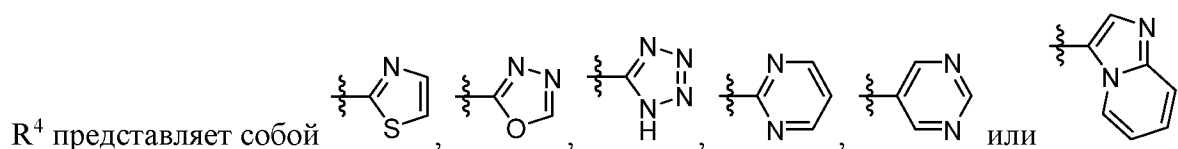
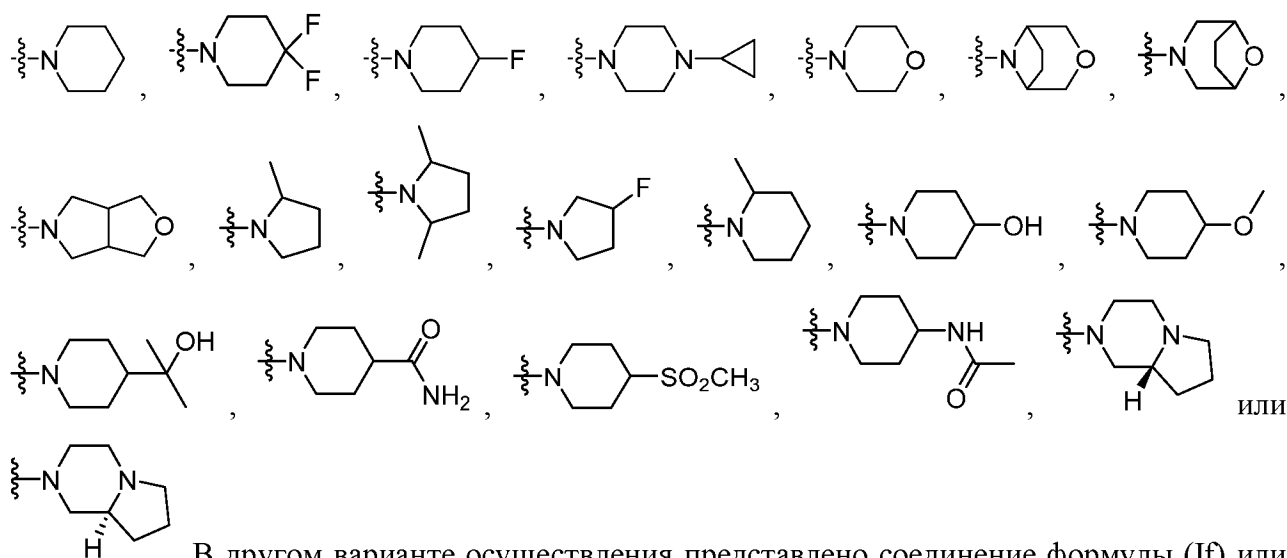
[00123] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Z представляет собой $-S-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Z представляет собой $-O-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Z представляет собой $-N(R^{18})-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Z представляет собой $-N(H)-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где Z представляет собой $-N(CH_3)-$.

[00124] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 1, q равняется 2, и r равняется 1. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 0, и r равняется 2. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1, n равняется 1, q равняется 1, и r равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или

фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 0, n равняется 0, q равняется 2, и p равняется 1.

[00125] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его

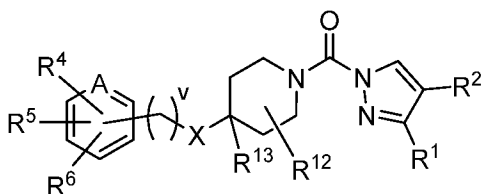
сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены $-Cl$ или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $\frac{1}{3}-N$ ,



[00126] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R⁵ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено

соединение формулы (If), где R^5 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (If), где R^5 представляет собой $-OCF_3$.

[00127] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ig),



Формула (Ig),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

A представляет собой N или C(H);

X представляет собой $-O-$, $-N(R^{16})-$ или $-CH_2N(R^{16})CH_2-$;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{12} представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^{13} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, $-OH$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил- OH , C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет собой H , C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или $-CH_2CO_2H$;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, N -оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00128] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H , и R^{11} представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H , и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H , и R^{11} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой $-CH_3$, и R^{11} представляет собой $-CH_3$.

[00129] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^2 представляет собой H . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^2 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^2 представляет собой $-$

СН₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R² представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R² представляет собой -CF₃.

[illegible]

[00131] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где А представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где А представляет собой C(H).

[00132] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет собой -O-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет собой -N(R¹⁶)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет собой -N(H)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет собой -N(CH₃)-. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет

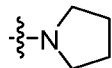
соединением $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})\text{CH}_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет собой $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где X представляет собой $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

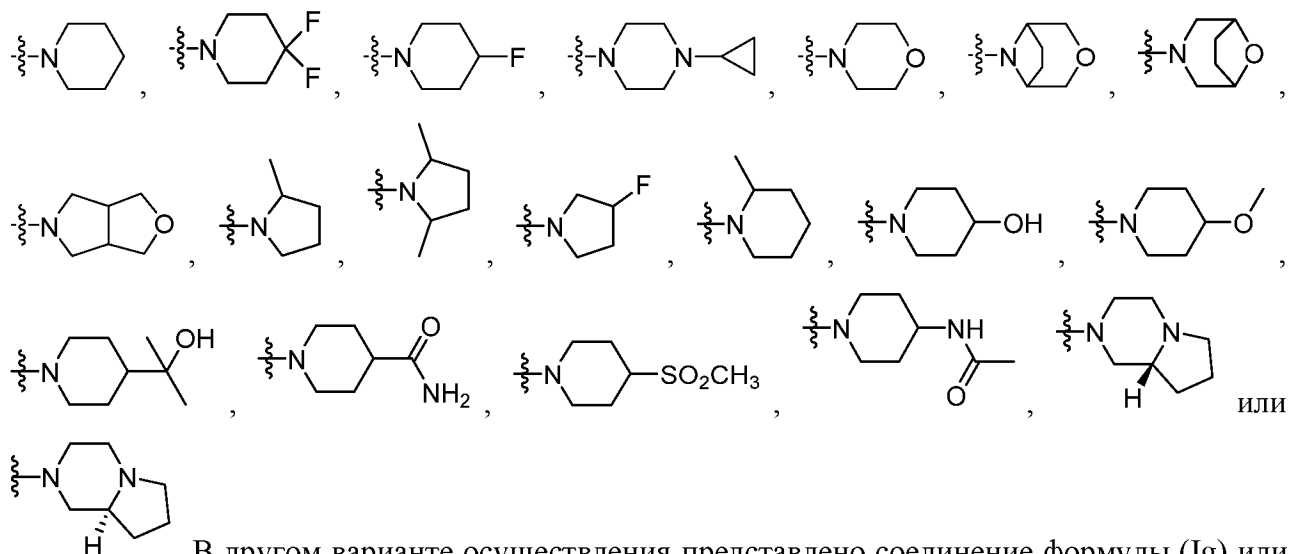
[00133] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где v равняется 1.

[00134] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-\text{OR}^7$, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, C_{2-9} -гетероциклоалкил, C_{6-10} -арил или C_{1-9} -гетероарил, где C_{2-9} -гетероциклоалкил, $-\text{C}_{1-6}$ -алкил- C_{2-9} -гетероциклоалкил, C_{6-10} -арил или C_{1-9} -гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-\text{OR}^7$, C_{1-6} -галогеналкил, C_{2-9} -гетероциклоалкил, C_{6-10} -арил или C_{1-9} -гетероарил, где C_{2-9} -гетероциклоалкил, C_{6-10} -арил или C_{1-9} -гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{Cl}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{OR}^7$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{OR}^7$, и R^7 представляет собой C_{1-6} -галогеналкил, C_{6-10} -арил или C_{1-9} -гетероарил, где C_{6-10} -арил или C_{1-9} -гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-\text{OR}^7$, и R^7

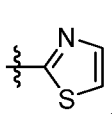
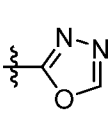
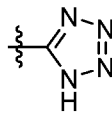
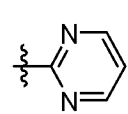
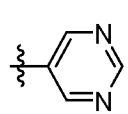
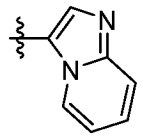
представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены галогеном или C_{1-6} галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой $-OR^7$, и R^7 представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены $-Cl$ или $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{2-9} гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид,

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой ,



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

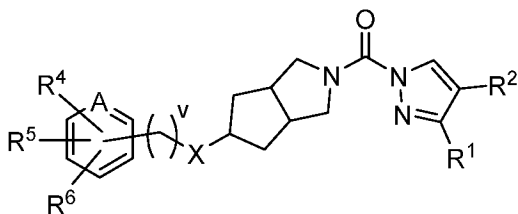
R^4 представляет собой , , , ,  или .

[00135] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом

варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^5 представляет собой $-OCF_3$.

[00136] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^6 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^6 представляет собой $-F$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ig), где R^6 представляет собой $-CH_3$.

[00137] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ih),



Формула (Ih),

где

R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$ или $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

A представляет собой N или C(H);

X представляет собой $-O-$, $-N(R^{16})-$ или $-CH_2N(R^{16})CH_2-$;

R^4 представляет собой H, галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси или фенил;

R^6 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} ;

каждый R^8 и каждый R^9 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{14} независимо выбран из галогена, -OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-6}$ алкил-OH, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^8R^9$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкила и $-N(R^{17})C(O)-C_{1-6}$ алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{16} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил или $-CH_2CO_2H$;

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

v равняется 0 или 1;

или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

[00138] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой $-CH_3$, и R^{11} представляет собой $-CH_3$.

[00139] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^2 представляет собой $-CF_3$.

[00140] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где A представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где A представляет собой C(H).

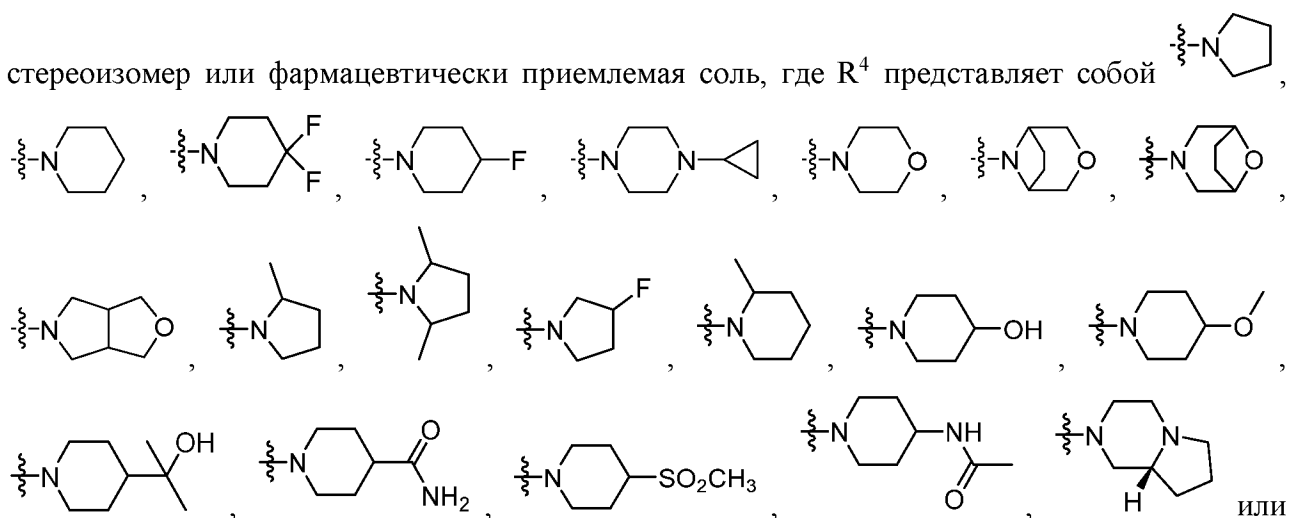
[00141] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-O-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-N(R^{16})-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-N(H)-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-N(CH_3)-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-CH_2N(R^{16})CH_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-CH_2N(H)CH_2-$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где X представляет собой $-CH_2N(CH_3)CH_2-$.

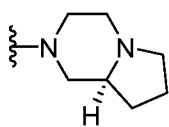
[00142] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где v равняется 0. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где v равняется 1.

[00143] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген, $-OR^7$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, $-C(O)NR^8R^9$, C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил, где C_{2-9} гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{2-9} гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{1-9} гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R^{14} . В

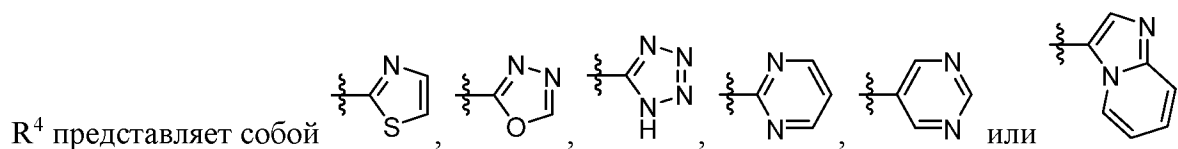
другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆галогеналкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены

галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиазинил замещены -Cl или -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой





. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

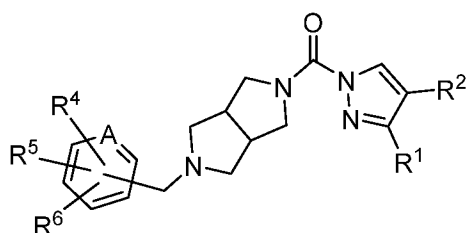


[00144] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^5 представляет собой -OCF₃.

[00145] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R^6 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления

представлено соединение формулы (Ih), где R⁶ представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R⁶ представляет собой C₁₋₆алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ih), где R⁶ представляет собой -CH₃.

[00146] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (I), которое характеризуется структурой формулы (Ii),



Формула (Ii),

где

R¹ представляет собой -C(O)OR¹⁵ или -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R² представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆галогеналкил;

A представляет собой N или C(H);

R⁴ представляет собой H, галоген, -OR⁷, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴;

R⁵ представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси или фенил;

R⁶ представляет собой H, галоген или C₁₋₆алкил;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₂₋₉гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴;

каждый R⁸ и каждый R⁹ независимо выбраны из H и C₁₋₆алкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием гетероциклоалкильного кольца;

каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил;

каждый R¹⁴ независимо выбран из галогена, -OH, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₆алкил-OH, C₃₋₈циклоалкила, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂-C₁₋₆алкила и -N(R¹⁷)C(O)-C₁₋₆алкила;

R^{15} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и

R^{17} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

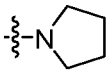
или его сольват, гидрат, таутомер, *N*-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

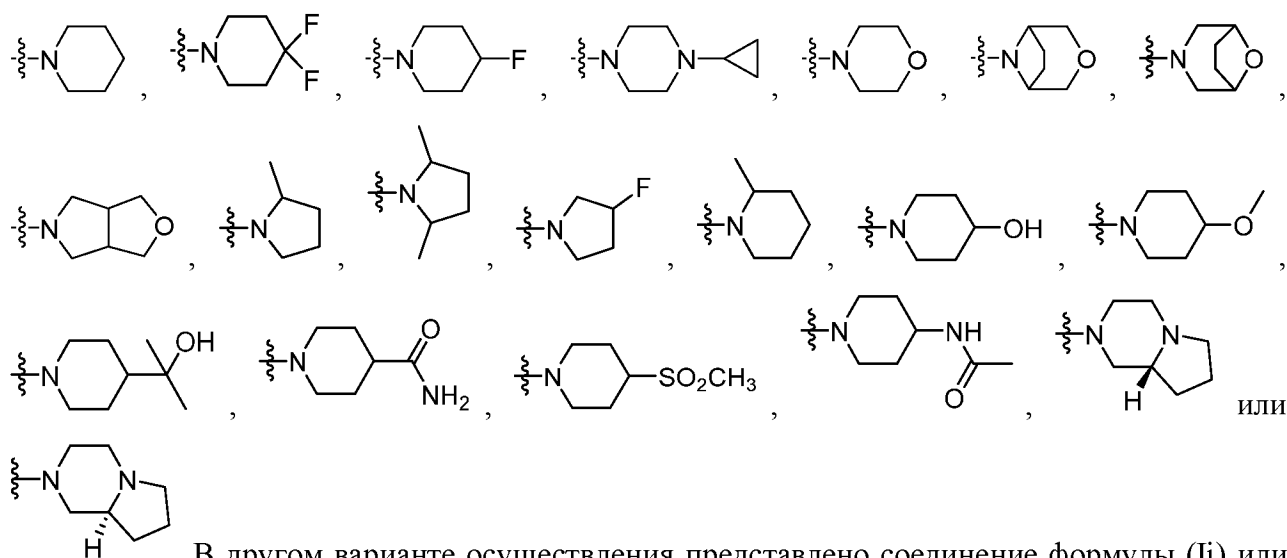
[00147] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)OR^{15}$, и R^{15} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил, и R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}R^{11}$, R^{10} представляет собой $-CH_3$, и R^{11} представляет собой $-CH_3$.

[00148] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой $-CH_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^2 представляет собой $-CF_3$.

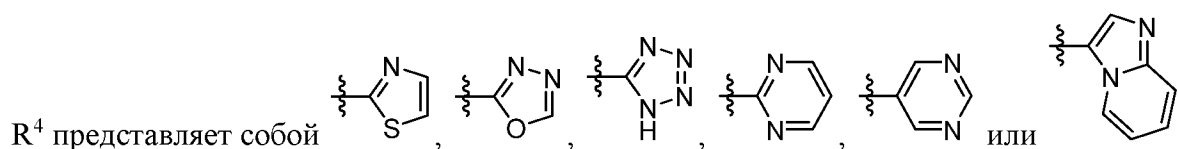
[00149] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где А представляет собой N. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где А представляет собой C(H).

[00150] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкинил, C₁₋₆-галогеналкил, -C(O)NR⁸R⁹, C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₂₋₉-гетероциклоалкил, -C₁₋₆-алкил-C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген, -OR⁷, C₁₋₆-галогеналкил, C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₂₋₉-гетероциклоалкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил, C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил, где C₆₋₁₀-арил или C₁₋₉-гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₁₋₆-галогеналкил.

-CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил, где C₆₋₁₀арил или C₁₋₉гетероарил необязательно замещены 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил необязательно замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил являются незамещенными. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены галогеном или C₁₋₆галогеналкилом. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой -OR⁷, и R⁷ представляет собой фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиридинил или пиразинил замещены -Cl или -CF₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₂₋₉гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой C₂₋₉гетероциклоалкил, замещенный 1 или 2 R¹⁴. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой ,



где R^4 представляет собой C_{1-9} гетероарил, необязательно замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой незамещенный C_{1-9} гетероарил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{2-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 R^{14} . В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii) или его сольват, гидрат, таутомер, N-оксид, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где



[00151] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой -Cl. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой -F. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой -CH₃. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В другом варианте осуществления представлено

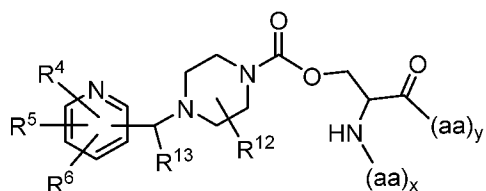
соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой $-CF_3$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^5 представляет собой $-OCF_3$.

[00152] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^6 представляет собой H. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^6 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^6 представляет собой $-Cl$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^6 представляет собой $-F$. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ii), где R^6 представляет собой $-CH_3$.

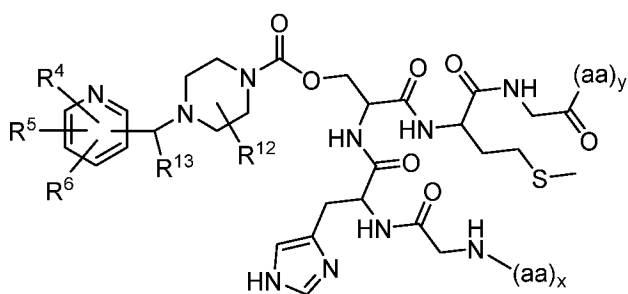
[00153] Дополнительные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, включают комбинации из одного или нескольких конкретных вариантов осуществления, изложенных выше.

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе, выбрано из примеров 1-456.

[00155] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



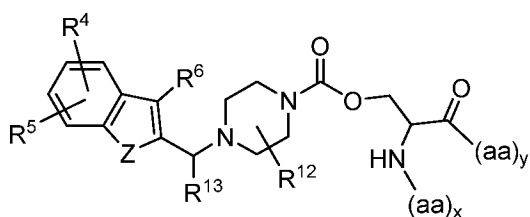
, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} и R^{13} определены в формуле (Ia), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} и R^{13} определены в формуле

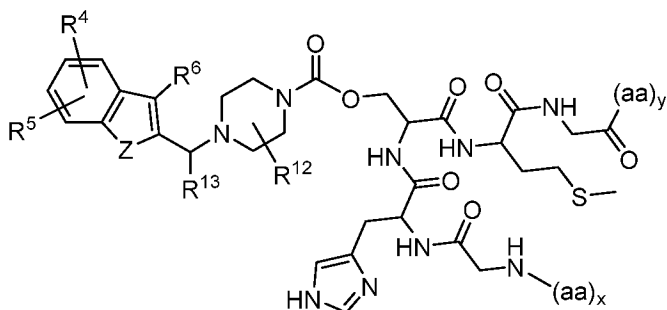
(Ia), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00156] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} и Z определены в формуле (Ib),

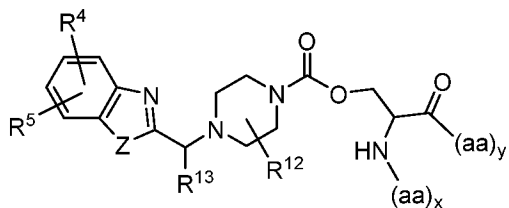
описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} и Z определены в

формуле (Ib), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

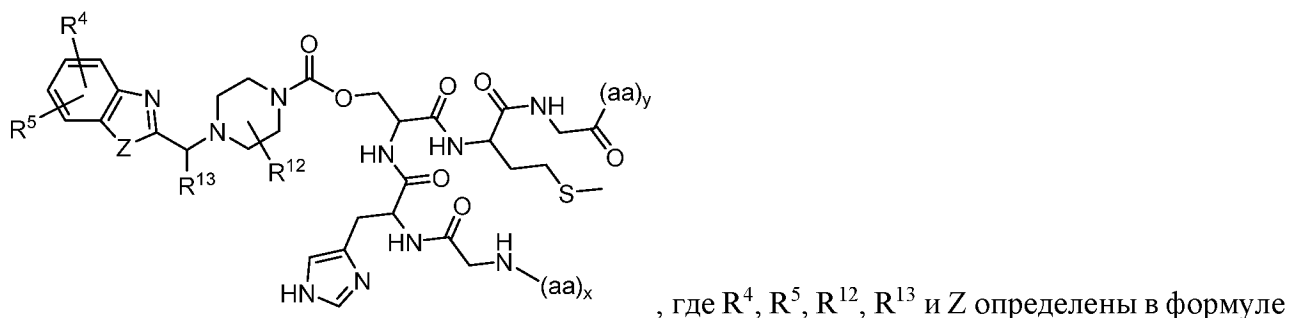
[00157] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} и Z определены в формуле (Ic),

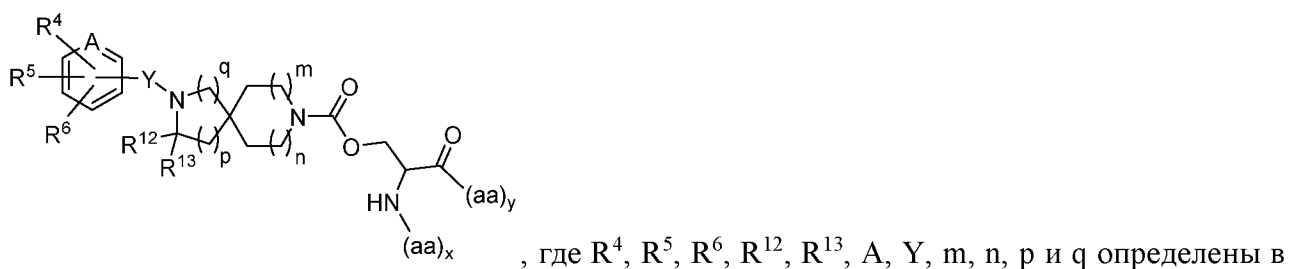
описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну

аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

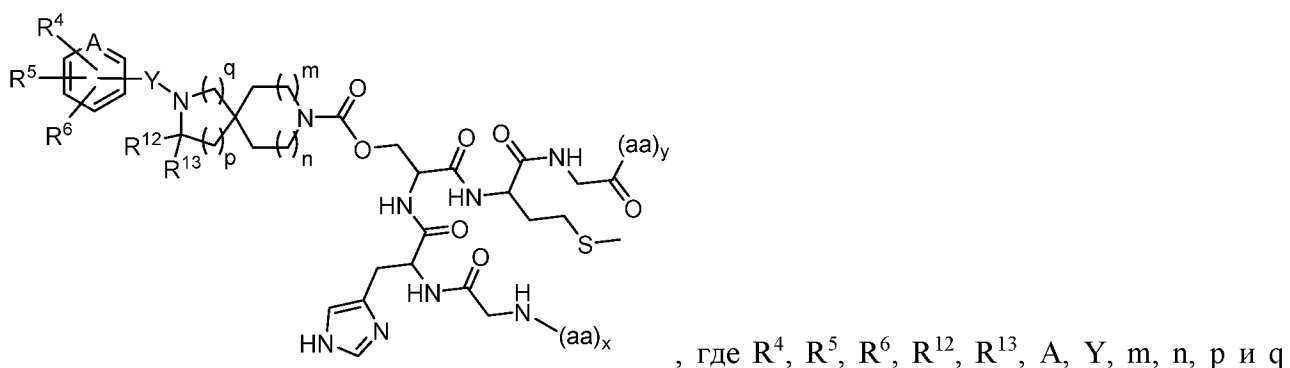


(Ic), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00158] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

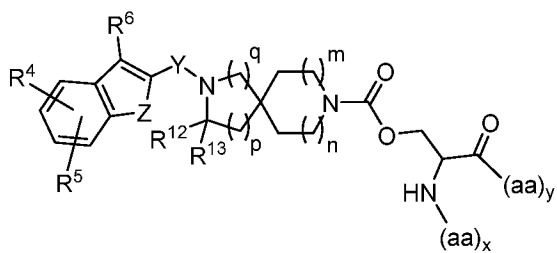


формуле (Id), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

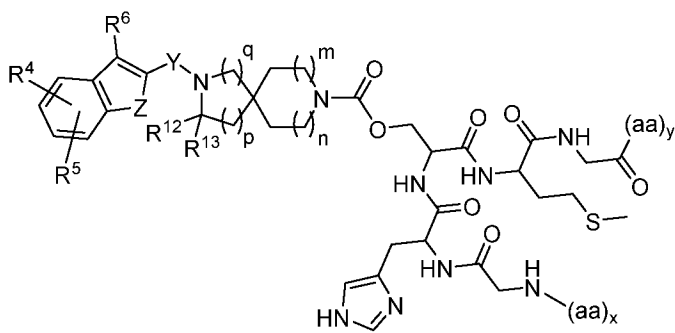


определены в формуле (Id), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00159] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

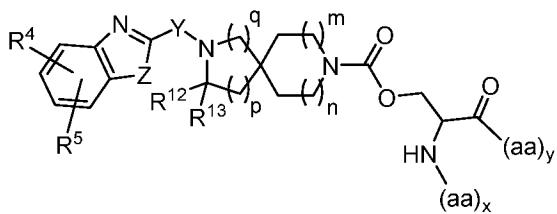


, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p и q определены в формуле (Ie), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

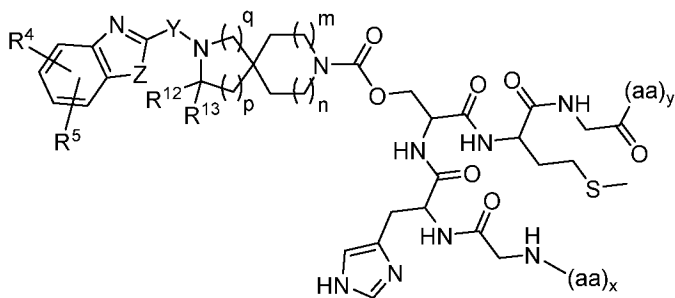


, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p и q определены в формуле (Ie), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00160] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

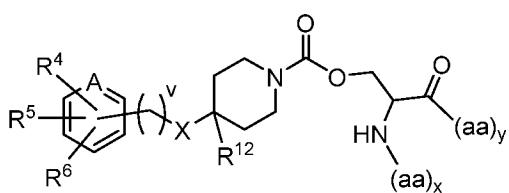


, где R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p и q определены в формуле (If), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

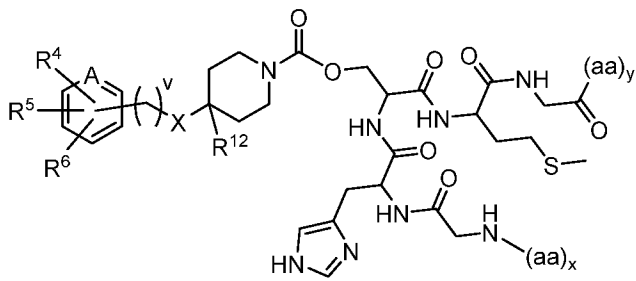


, где R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , Y , Z , m , n , p и q определены в формуле (If), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00161] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

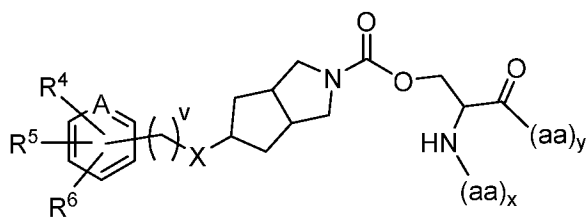


, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , A , X и v определены в формуле (Ig), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



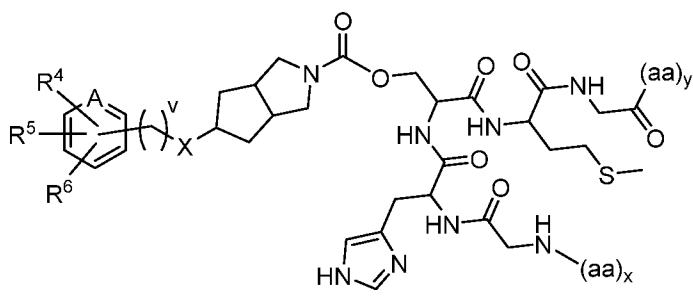
, где R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} , A , X и v определены в формуле (Ig), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00162] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



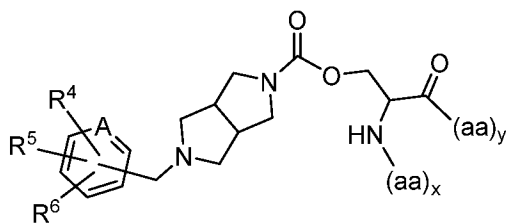
, где R^4 , R^5 , R^6 , A , X и v определены в формуле (Ih), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну

аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

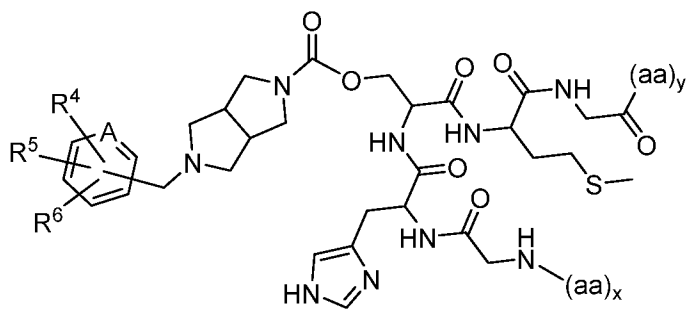


, где R^4 , R^5 , R^6 , A, X и v определены в формуле (Ih), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

[00163] В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:



, где R^4 , R^5 и R^6 определены в формуле (Ii), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa). В другом варианте осуществления представлено соединение, которое характеризуется структурой:

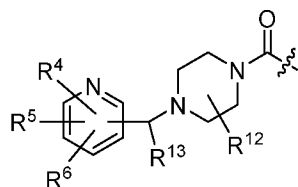


, где R^4 , R^5 и R^6 определены в формуле (Ii), описанной в данном документе, и x и y представляют собой по меньшей мере одну аминокислоту (aa).

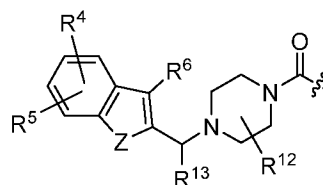
[00164] В данном документе описаны ингибиторы моноацилглицероллипазы (MAGL), которые характеризуются структурой формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii). В одном варианте осуществления ингибиторы MAGL являются ковалентными ингибиторами MAGL, т. е. соединения формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii) вступают в реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина, содержащего остающуюся группу в формулах (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie),

(If), (Ig), (Ih) или (Ii); в таком варианте осуществления уходящую группу в формулах (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii) удаляют из соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii). В дополнительном варианте осуществления ковалентные ингибиторы MAGL вступают в необратимую реакцию с остатком серина в MAGL с образованием модифицированного остатка серина.

[00165] Часть в соединениях формулы (Ia), которая является остающейся группой,

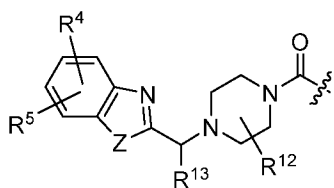


представляет собой . Часть в соединениях формулы (Ib), которая

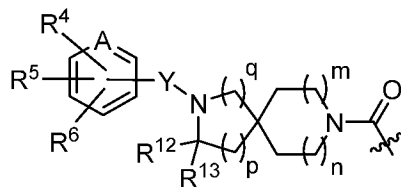


является остающейся группой, представляет собой . Часть в

соединениях формулы (Ic), которая является остающейся группой, представляет собой

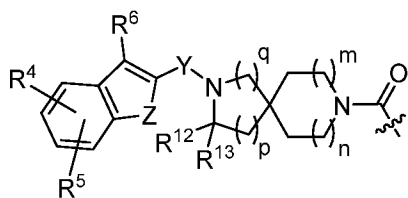


. Часть в соединениях формулы (Id), которая является остающейся

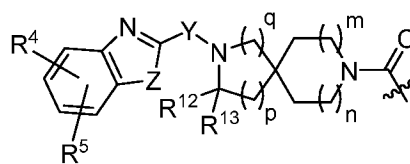


группой, представляет собой . Часть в соединениях формулы

(Ie), которая является остающейся группой, представляет собой

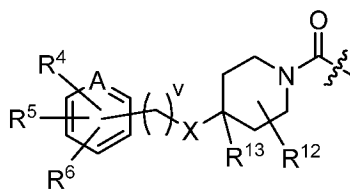


. Часть в соединениях формулы (If), которая является

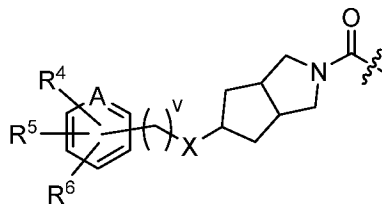


остающейся группой, представляет собой . Часть в

соединениях формулы (Ig), которая является остающейся группой, представляет собой

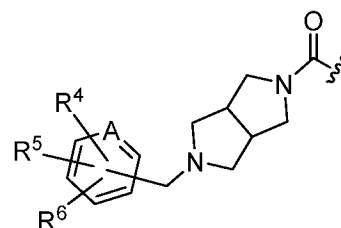


. Часть в соединениях формулы (Ih), которая является остающейся



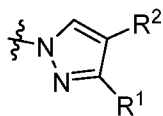
группой, представляет собой

. Часть в соединениях формулы (Ii),



которая является остающейся группой, представляет собой

[00166] Часть в соединениях формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), которая является уходящей группой, представляет собой:



Получение соединений

[00167] Соединения, применяемые в реакциях, описанных в данном документе, получают в соответствии с методиками органического синтеза, используя коммерчески доступные химические вещества и/или соединения, описанные в химической литературе. "Коммерчески доступные химические вещества" получают из стандартных коммерческих источников, в том числе от Acros Organics (Гел, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, Висконсин, в том числе Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилл, Иллинойс), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, Пенсильвания), Combi-blocks (Сан-Диего, Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хопог, Нью-Йорк), eMolecules (Сан-Диего, Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, Нью-Гэмпшир), Matrix Scientific, (Колумбия, Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, Техас), Pierce Chemical

Co. (Рокфорд, Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт Плезант, Южная Каролина), Spectrum Chemicals (Гардина, Калифорния), Sundia Meditech, (Шанхай, Китай), TCI America (Портленд, Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

[00168] Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в которых подробно описан синтез реагентов, применимых в получении соединений, описанных в данном документе, или в которых приведены ссылки на статьи, в которых описано получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (редактор) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

[00169] Конкретные и аналогичные реагенты также можно идентифицировать с помощью индексов известных химических веществ, присваиваемых Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны во многих общественных и университетских библиотеках, а также посредством баз данных, доступных онлайн

(Американское химическое общество, Вашингтон, округ Колумбия). Химические вещества, которые являются известными, но не являются коммерчески доступными в каталогах, необязательно получают под заказ на предприятиях химического синтеза, при этом многие из стандартных химических предприятий (*например*, перечисленных выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. В качестве ссылки на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в данном документе, можно привести P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Цюрих, 2002.

Дополнительные формы соединений, раскрытых в данном документе

Изомеры

[00170] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат одну или несколько двойных связей. Соединения, представленные в данном документе, включают все цис-, транс-, син-, анти-, "entgegen-" (*E*-), и "zusammen-" (*Z*-) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения находятся в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры, соответствующие формулам, описанным в данном документе. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько хиральных центров, и каждый центр находится в R-конфигурации или в S-конфигурации. Соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предусмотренных в данном документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные на одной стадии получения, при смешивании или при взаимном превращении, являются применимыми в применениях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров в результате хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем проведения реакции рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереомерных соединений, разделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциируемые комплексы (*например*, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства

(например, значения температуры плавления, температуры кипения, растворимости, реакционная способность и т. д.), и их разделяют с использованием таких различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или предпочтительно с помощью методик отделения/разделения, основанных на отличиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают, вместе с разделяющим средством, с помощью любого практического способа, который не приводит к рацемизации.

Меченые соединения

[00171] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, включают меченные изотопами соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые включают в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные, которые содержат вышеуказанные изотопы и/или другие изотопы других атомов, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются пригодными для анализа распределения в ткани лекарственного средства и/или субстрата. Изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , обеспечивает некоторые терапевтические преимущества, вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или уменьшения необходимой дозы. В некоторых вариантах

осуществления меченные изотопами соединения, их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир, пролекарство, сольват, гидрат или производное получают с помощью любого подходящего способа.

[00172] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, метят с помощью других способов, в том числе без ограничения с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли

[00173] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00174] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления такие соли получают *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или путем отдельного проведения реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящими кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

Сольваты

[00175] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в виде сольватов. В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00176] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя, и в некоторых вариантах осуществления образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты

получают, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают или образуют в ходе процессов, описанных в данном документе. Исключительно в качестве примера, гидраты соединений, описанных в данном документе, в целях удобства получают путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с применением органических растворителей, в том числе без ограничения диоксана, тетрагидрофурана или MeOH. Кроме того, соединения, предусмотренные в данном документе, находятся в несольватированной, а также в сольватированной формах. Как правило, для целей соединений и способов, предусмотренных в данном документе, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

Пролечкарства

[00177] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, находятся в форме пролечкарства. Также в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролечкарств. Кроме того, в данном документе описаны способы лечения заболеваний, осуществляемые путем введения таких пролечкарств в виде фармацевтических композиций.

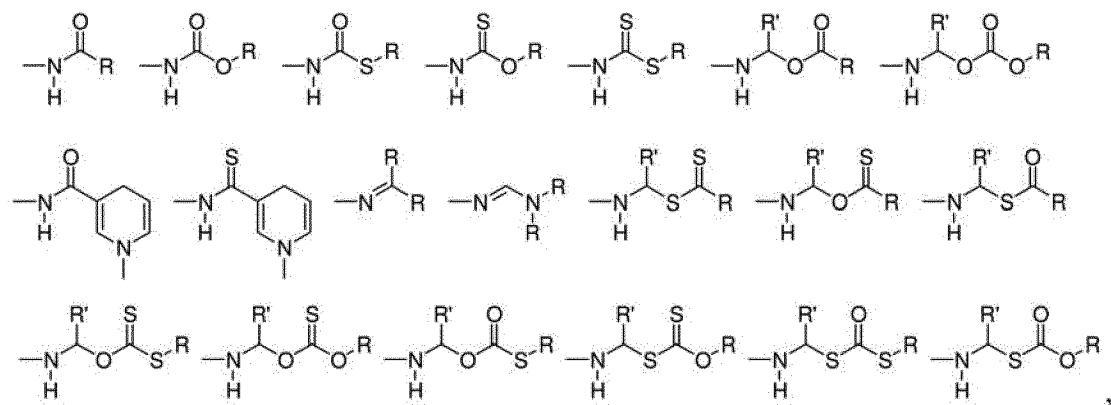
[00178] В некоторых вариантах осуществления пролечкарства включают соединения, где аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (*например*, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связаны посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксигруппой или группой в виде остатка карбоновой кислоты в соединениях, описанных в данном документе. Аминокислотные остатки включают без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, десмозин, изодесмозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионин-сульфон. В других вариантах осуществления пролечкарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (*например*, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связаны с соединением, описанным в данном документе.

[00179] Фармацевтически приемлемые пролечкарства соединений, описанных в данном документе, также включают без ограничения сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-замещенные основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислот, сложные эфиры фосфорной кислоты, соли металлов и сложные эфиры

сульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие свободные амина-, амидо-, гидроксид- или карбоксильные группы, превращают в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы являются дериватизованными в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все такие фрагменты пролекарств включают группы, включающие без ограничения функциональные группы в виде остатков простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

[00180] Пролекарства, содержащие гидроксигруппу, включают сложные эфиры, такие как без ограничения ацилоксиалкиловые (например, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, сложные эфиры фосфорной кислоты, сложные эфиры сульфоновой кислоты, сложные эфиры серной кислоты и дисульфидсодержащие сложные эфиры; простые эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилалкоксикарбонилы, указанные в *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *19*, 115.

[00181] Пролекарства, которые являются производными амина, включают без ограничения следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

[00182] В некоторых случаях участки в любых частях ароматического кольца подвержены различным метаболическим реакциям, следовательно, введение соответствующих заместителей при ароматических кольцевых структурах уменьшает, сводит к минимуму или исключает данный метаболический путь.

Фармацевтические композиции

[00183] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанное в данном документе, вводят в виде химически чистого вещества. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанное в данном документе, объединяют с

фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным в зависимости от выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания (2005)).

[00184] Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанное в данном документе, или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(-и) (или вспомогательное(-ые) вещество(-а)) является(являются) приемлемым(-и) или подходящим(-и), если носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (*m. e.* субъекта) композиции.

[00185] В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления

предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (Ii) или его фармацевтически приемлемую соль.

[illegible]

[00187] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанное в данном документе, является практически чистым, то есть оно содержит менее приблизительно 5%, или менее приблизительно 1%, или менее приблизительно 0,1% других органических малых молекул, таких как контаминирующие промежуточные соединения или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

[00188] Такие составы включают подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (*например*, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения, хотя наиболее подходящая форма введения в любом конкретном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, и от природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции составляют в виде стандартной дозы и/или составляют для перорального или подкожного введения.

[00189] Иллюстративные фармацевтические композиции применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, который содержит одно или несколько раскрытых соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных вариантов применения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент составляют, например, со стандартными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любой другой формы, подходящей для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для обеспечения желаемого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

[00190] В некоторых вариантах осуществления для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, *например*, с традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, *например*, с водой, с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей однородную смесь на основе раскрытого соединения или его нетоксичной фармацевтически приемлемой соли. При упоминании таких предварительно составленных композиций как гомогенные, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что

композиция легко разделяется на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00191] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.) композицию по настоящему изобретению смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажняющие средства, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, натрия крахмалгликолят, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители растворения, такие как парафин; (6) ускорители поглощения, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие средства, такие как, например, доклизат натрия, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие средства. В случае капсул, таблеток и пилюль, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат буферные средства. В некоторых вариантах осуществления твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением вспомогательных веществ, таких как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00192] В некоторых вариантах осуществления таблетку получают путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах осуществления прессованные таблетки получают с применением связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего средства. В некоторых вариантах осуществления формованные таблетки получают путем формования в подходящем устройстве смеси композиции по настоящему изобретению, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже,

капсулы, пилюли и гранулы, имеют линию разлома или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[00193] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или в их смесях и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к композиции по настоящему изобретению, в некоторых вариантах осуществления жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

[00194] В некоторых вариантах осуществления суспензии, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, содержат суспендирующие средства, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита или сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

[00195] В некоторых вариантах осуществления составы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который получают путем смешивания композиции по настоящему изобретению с одним или несколькими подходящими, не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, предусматриваемыми, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в полости тела и высвобождать активное средство.

[00196] Лекарственные формы для трансдермального введения композиции по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[00197] В некоторых вариантах осуществления мази, пасты, кремы и гели содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как жиры животного и растительного происхождения, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

[00198] В некоторых вариантах осуществления порошки и спреи содержат, в дополнение к композиции по настоящему изобретению, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид или смеси таких веществ. В некоторых вариантах осуществления спреи дополнительно содержат традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[00199] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют в форме глазных капель для офтальмологического введения.

[00200] Композиции и соединения, раскрытые в данном документе, альтернативно вводят в виде аэрозоля. Это обеспечивают путем получения водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах осуществления применяют неводную суспензию (*например*, с фторуглеродным пропеллентом). В некоторых вариантах осуществления применяют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие усилия сдвига на средство, которое приводит к разложению соединений, содержащихся в композициях по настоящему изобретению. Обычно водный аэрозоль получают путем составления водного раствора или суспензии композиции по настоящему изобретению вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований для конкретной композиции по настоящему изобретению, но, как правило, включают неионогенные поверхностно-активные вещества (виды Tween, виды Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[00201] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, предусматривают композицию по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными

порошками, которые ресуспендируют в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые в некоторых вариантах осуществления содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные компоненты, которые придают составу изотоничность с кровью предполагаемого пациента, или суспендирующие средства или загустители.

[00202] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащую текучесть поддерживают, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

[00203] Также рассматриваются фармацевтические составы для энтерального применения, содержащие раскрытое соединение, энтеросолубильный материал и соответствующие им фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолубильные материалы означают полимеры, которые являются по сути нерастворимыми в кислотной среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) от желудка до толстой кишки и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и повздошную кишку. Значение pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, значение pH тощей кишки составляет приблизительно 6,5, и значение pH дистальной повздошной кишки составляет приблизительно 7,5. Соответственно, энтеросолубильные материалы являются нерастворимыми, например, при pH до приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные энтеросолубильные материалы включают ацетат фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы,

сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионат фталат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетат бутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового простого эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмония этилакрилат, природные смолы, такие как зеин, шеллак и камедь, канифоль, и некоторые коммерчески доступные энтеросолюбильные дисперсные системы (*например*, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из указанных выше материалов является либо известной, либо легко определяемой *in vitro*.

[00204] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанное в данном документе, отличается, в зависимости от состояния пациента (*например*, человека), то есть стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[00205] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим при заболевании, подлежащем лечению (или предупреждению). Подходящая доза и подходящие продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящие доза и схема лечения обеспечивают композицию(композиции) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтической и/или профилактической пользы (*например*, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная продолжительность жизни без заболевания и/или выживаемость в целом, или уменьшение тяжести симптома). Оптимальные дозы обычно определяют с применением экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

[00206] Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от приблизительно 1,0 мг до приблизительно 1000 мг, от одного до четырех раз в сутки или больше.

Способы

[00207] В данном документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Рассматриваемые способы, например, предусматривают приведение указанного фермента в контакт с соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления соединения, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii). В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), где соединение представляет собой ингибитор MAGL. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), где соединение представляет собой селективный ингибитор MAGL. Способность соединений, описанных в данном документе, модулировать или ингибировать MAGL оценивается с помощью процедур, известных в данной области техники и/или описанных в данном документе. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией или активностью MAGL у пациента. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), где соединение является селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз. В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрено соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), где соединение является в 10, 100 или 1000 раз более селективным в отношении ингибирования MAGL по сравнению с ингибированием других серингидролаз.

[00208] В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для устранения указанной боли. В другом варианте осуществления представлен способ устранения невропатической боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения указанной невропатической боли. В другом варианте осуществления представлен способ устранения боли, обусловленной воспалением у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой

соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения указанной боли, обусловленной воспалением. В другом варианте осуществления представлен способ лечения хронической боли у пациента, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом, для лечения указанной хронической боли.

[00209] В другом варианте осуществления представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли

[00210] В другом варианте осуществления представлен способ лечения склеродермии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

[00211] В другом варианте осуществления представлен способ лечения неалкогольной жировой болезни печени (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii), описанного в данном документе, или его сольвата, гидрата, таутомера, *N*-оксида или фармацевтически приемлемой соли.

[00212] В определенных вариантах осуществления раскрытое соединение, используемое в одном или нескольких из вышеуказанных способов, является одним из общей группы, подгруппы или конкретных соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii).

[00213] Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Будет понятно, что необходимая доза для применения в любом конкретном варианте применения будет варьироваться от пациента к пациенту, не только в зависимости от выбранных конкретных соединения или композиции, но также в зависимости от пути введения, природы состояния, лечение которого осуществляют, возраста и состояния пациента, параллельного применения лекарственных препаратов или особого рациона, которого после этого будет придерживаться пациент, и других факторов, при этом

соответствующая доза будет окончательно определяться лечащим врачом. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, рассматриваемое соединение, раскрытое в данном документе, вводится перорально, подкожно, местно, парентерально, в виде спрея путем ингаляции или ректально в виде составов в стандартной дозе, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды-носители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики инфузии.

[00214] Также в данном документе рассматриваются виды комбинированной терапии, например, совместное введение раскрытого соединения и дополнительного активного средства в виде части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации, как правило, проводят в течение определенного периода времени (обычно недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение множества терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в различное время, а также введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, по сути одновременно.

[00215] По сути одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одиночного состава или композиции, (*например*, таблетки или капсулы с установленным соотношением каждого терапевтического средства или множества одиночных составов (*например*, капсул) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства зависит от любого подходящего пути, в том числе без ограничения пероральных путей, внутривенных путей, внутримышечных путей и прямой абсорбции через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства вводят тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства из комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводят путем внутривенной инъекции.

[00216] Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными

ингредиентами и средствами немедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях благоприятный эффект достигается, если немедикаментозное лечение является удаленным во времени от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

[00217] Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Будет понятно, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как традиционные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

[00218] В некоторых вариантах осуществления для рассматриваемого устранения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством для устранения боли, таким как модулятор опиоидных, каннабиноидных рецепторов (CB-1 или CB-2), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, *например*, для устранения боли, которые вводят совместно, включают морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

[00219] В некоторых вариантах осуществления для рассматриваемого устранения боли раскрытое соединение вводят совместно с аспирином, напроксеном, ибупрофеном, салсаламом, дифлунисалом, дексибупрофеном, фенопрофеном, кетопрофеном, оксaproзином, локсопрофеном, индометацином, толметином, сулиндаком, этодолаком, кеторолаком, пироксикамом, мелоксикамом, теноксикамом, дроксикамом, лорноксикамом, целекоксибом, парекоксибом, римонабантом и/или эторикоксибом.

[00220] Следующие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях в отношении различных вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Список сокращений

[00221] Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что следующие сокращения имеют следующие значения, если не указано иное.

ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
BOC или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент(эквиваленты)
Et	этил
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пириди́ний-3-окси́да гексафторфосфа́т
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LAH	алюмогидрид лития
Me	метил
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMR	ядерный магнитный резонанс
PMB	<i>пара</i> -метоксибензил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота

THF

тетрагидрофуран

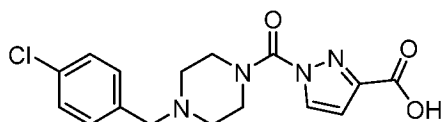
TLC

тонкослойная хроматография

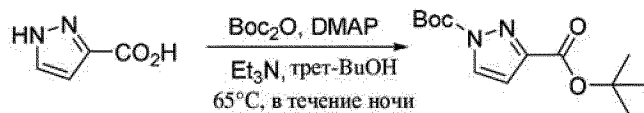
I. Химический синтез

[00222] Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в таком виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Значения выхода не были оптимизированы. Значения времени реакции являются примерными и не были оптимизированы. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры указаны в ppm (δ), а константы взаимодействия (J) приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве контрольного пика использовали пик растворителя.

Пример 1: 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

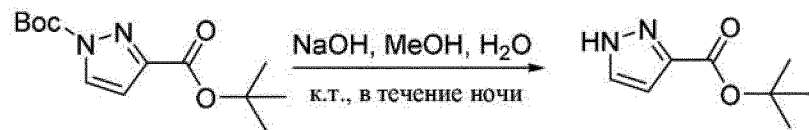


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



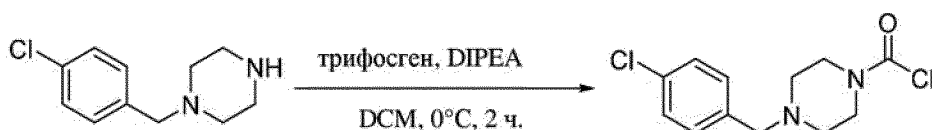
[00223] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (5,00 г, 44,6 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутанол (50 мл), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (39,0 г, 179 ммоль, 4,01 экв.), триэтиламин (27,0 г, 268 ммоль, 6,00 экв.) и DMAP (1,10 г, 9,00 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 11,2 г ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 $[M+H-Boc]^+$.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



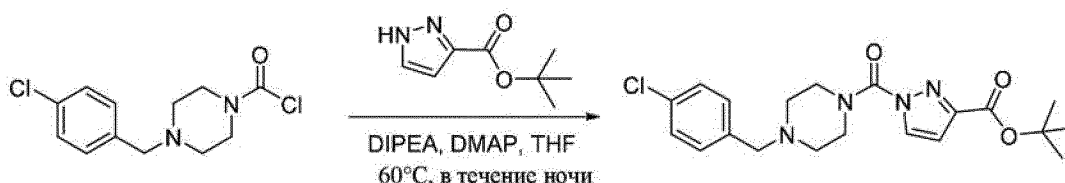
[00224] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (5,00 г, 18,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30 мл), NaOH (2,50 г, 62,5 ммоль, 3,35 экв.) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,05 г *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонилхлорида



[00225] В колбу помещали трифосген (210 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и 1-[(4-хлорфенил)метил]пиперазин (206 мг, 0,698 ммоль, 0,70 экв.). Добавляли по каплям DIPEA (516 мг, 3,99 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 250 мг 4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонилхлорида (неочищенного) в виде желтого масла.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата



[00226] В колбу помещали 4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонилхлорид (250 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (155 мг, 0,920 ммоль, 1,01 экв.), DIPEA (237 мг, 1,83 ммоль, 2,00 экв.) и DMAP (22,0 мг, 0,180 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 260 мг (выход 70%) *трет*-

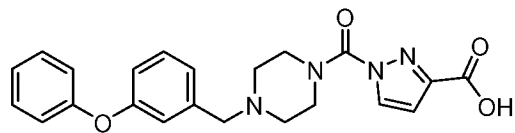
бутил-1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 405 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

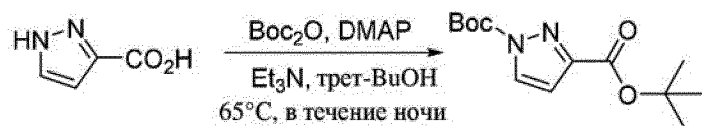


[00227] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (260 мг, 0,861 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 66,6 мг (выход 30%) 1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 3,68 - 4,14 (m, 4H), 3,52 - 3,77 (m, 2H), 2,47 - 2,70 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 349 [M+H]⁺.

Пример 2: 1-(4-(3-феноксibenзил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

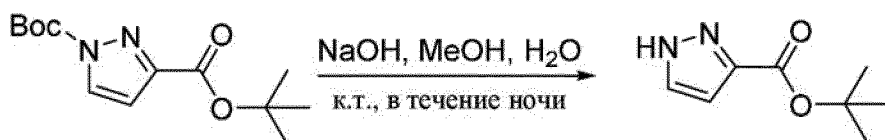


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



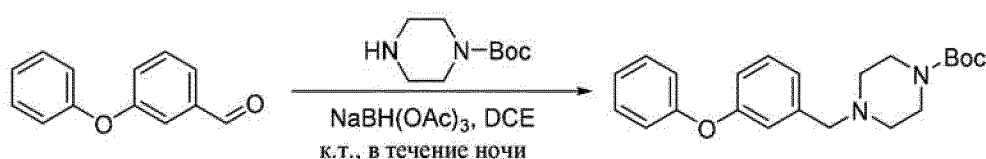
[00228] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (5,00 г, 44,6 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутанол (50 мл), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (39,0 г, 179 ммоль, 4,01 экв.), триэтиламин (27,0 г, 268 ммоль, 6,00 экв.) и DMAP (1,10 г, 9,00 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 1 с получением 11,2 г ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



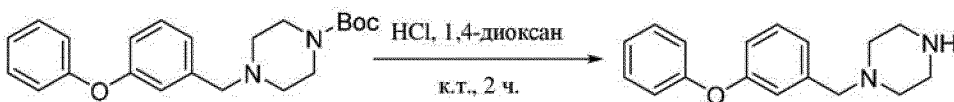
[00229] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (5,00 г, 18,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30 мл), NaOH (2,50 г, 62,5 ммоль, 3,35 экв.) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 2 с получением 3,05 г *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбоксилата



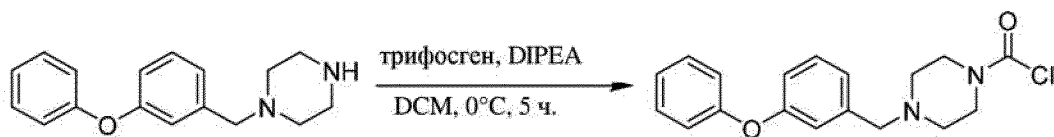
[00230] В колбу помещали 3-феноксибенальдегид (5,00 г, 25,2 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (4,25 г, 22,8 ммоль, 0,90 экв.) и DCE (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,6 г, 50,0 ммоль, 1,98 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 8,80 г (выход 95%) *трет*-бутил-4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 369 [M+H]⁺.

Стадия 4: Получение 1-(3-феноксибензил)пиперазина



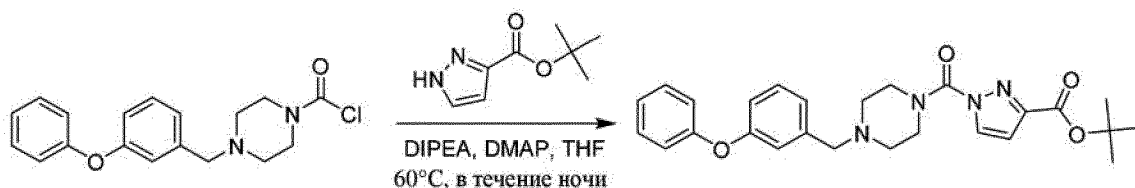
[00231] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (8,80 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (50 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,03 г 1-(3-феноксибензил)пиперазина (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонилхлорида



[00232] В колбу помещали 1-(3-феноксибензил)пиперазин (200 мг, 0,751 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10,0 мл) и трифосген (135 мг, 0,451 ммоль, 0,70 экв.). Добавляли по каплям DIPEA (388 мг, 3,00 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 217 мг 4-[(3-феноксифенил)метил]пиперазин-1-карбонилхлорида (неочищенного) в виде желтого масла.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-1-(4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



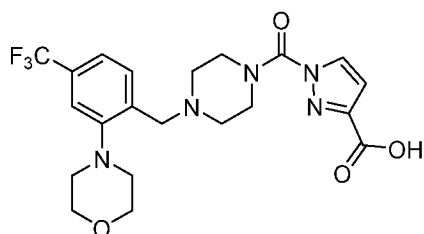
[00233] В колбу помещали 4-[(3-феноксифенил)метил]пиперазин-1-карбонилхлорид (217 мг, 0,661 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (110 мг, 0,652 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (16,2 мг, 0,131 ммоль, 0,20 экв.) и DIPEA (169 мг, 1,31 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 120 мг (выход 40%) *трет*-бутил-1-(4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 463 [M+H]⁺

Стадия 7: получение 1-(4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

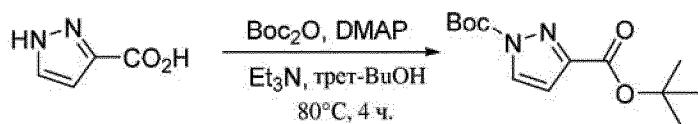


[00234] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (120 мг, 0,261 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 81,6 мг (выход 77%) 1-(4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде белого порошка. ¹H ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,33 - 7,48 (m, 3H), 7,11 - 7,27 (m, 2H), 7,06 - 7,11 (s, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 6,90 - 6,99 (m, 1H), 6,75 - 6,90 (m, 1H), 3,82 - 4,13 (s, 4H), 3,70 - 3,82 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 2,60 - 2,93 (s, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 407 [M+H]⁺.

Пример 3: 1-(4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

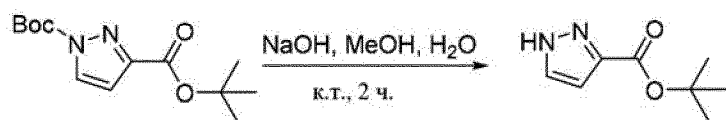


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00235] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 экв.) и *трет*-бутанол (100 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

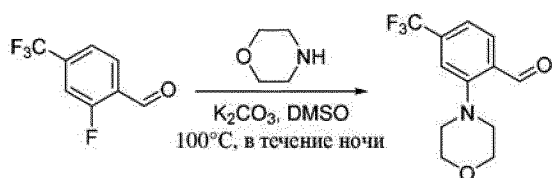
Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00236] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 экв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл).

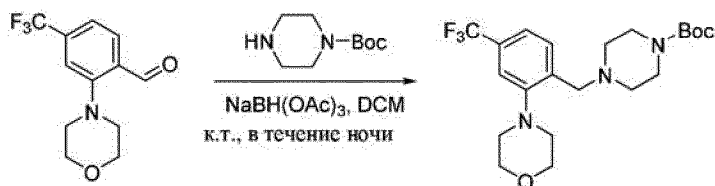
Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 2-морфолино-4-(трифторметил)бензальдегида



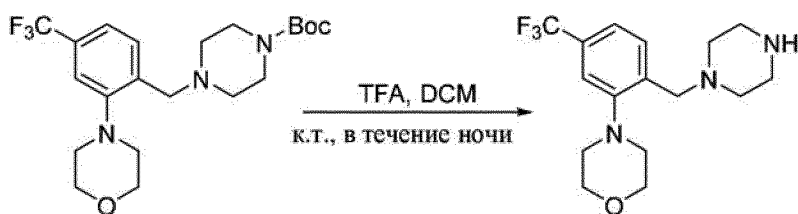
[00237] В колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (3,00 г, 15,6 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (8,62 г, 62,4 ммоль, 4,00 экв.), морфолин (2,72 г, 31,2 ммоль, 2,00 экв.) и DMSO (40 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и затем гасили с помощью воды (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Из остатка получали 1,86 г (выход 46%) 2-(морфолин-4-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 260 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



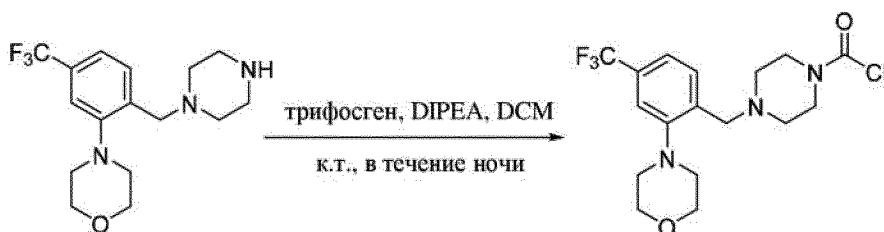
[00238] В колбу помещали 2-(морфолин-4-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (0,600 г, 2,31 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,646 г, 3,47 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (20 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,96 г, 9,23 ммоль, 4,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 0,920 г (выход 93%) *трет*-бутил-4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 430 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 4-(2-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)морфолина



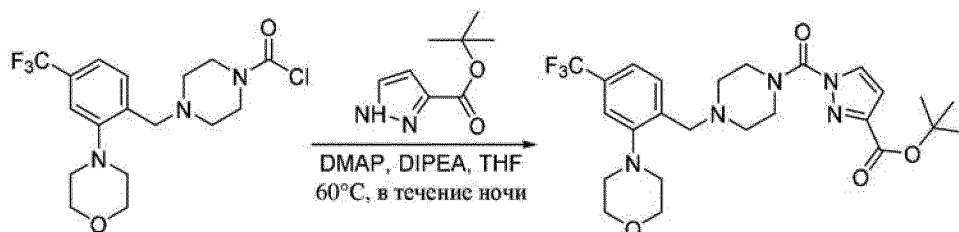
[00239] В 250-мл круглодонную колбу помещали *tert*-бутил-4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (920 мг, 2,14 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (10 мл) и DCM (30 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 700 мг (выход 99%) 4-(2-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)морфолина в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 330 $[M+H]^+$.

Стадия 6: получение 4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонилхлорида



[00240] В колбу помещали трифосген (226 мг, 0,760 ммоль, 0,50 экв.), DCM (10 мл). 4-(2-(Пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенил)морфолин (500 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.) и DIPEA (588 мг, 4,56 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при 0°C, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 500 мг (выход 84%) 4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонилхлорида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 392 $[M+H]^+$.

Стадия 7: получение *tert*-бутил-1-(4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00241] В колбу помещали 4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонилхлорид (400 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (190 мг, 1,13 ммоль, 1,10 экв.), DMAP (62,0 мг, 0,510 ммоль, 0,50 экв.), DIPEA (396 мг, 3,07 ммоль, 3,00 экв.), THF (10 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Остаток хроматографировали с получением 300 мг (выход 56%) *tert*-бутил-1-(4-(2-морфолино-4-

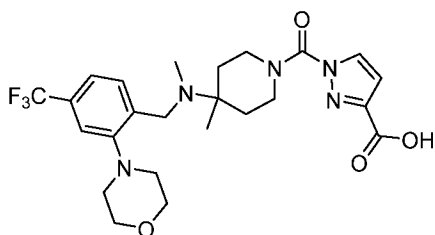
(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 524 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 1-(4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

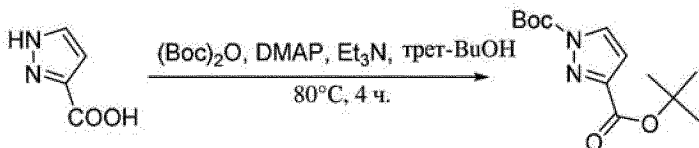


[00242] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (140 мг, 0,270 ммоль, 1,00 экв.), TFA (1 мл) и DCM (10 мл), как описано в примере 1, стадия 5 с получением неочищенного продукта (250 мг). Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 78,2 мг (выход 63%) 1-(4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,14 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,41 - 7,42 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 3,81 - 3,88 (m, 10H), 3,01 - 3,02 (m, 4H), 2,71 (br, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 468 [M+H]⁺.

Пример 4: 1-(4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



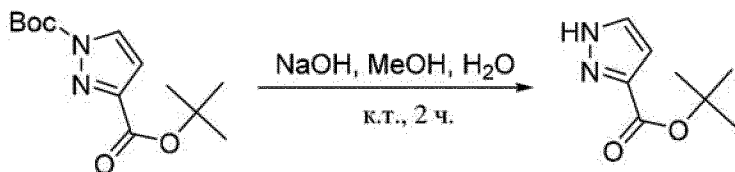
Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00243] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 экв.) в *трет*-бутаноле (100 мл), как описано в

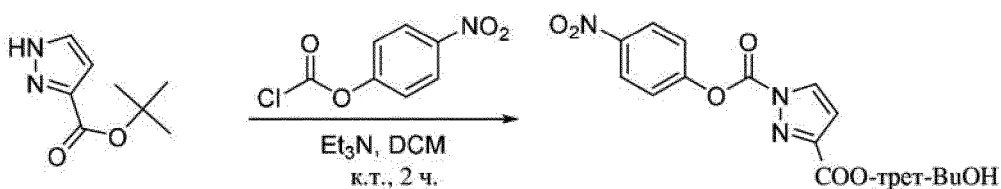
примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 269 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



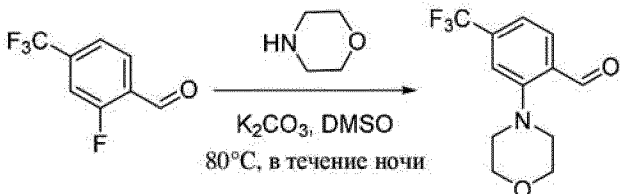
[00244] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 экв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.) в воде (80 мл) и MeOH (240 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



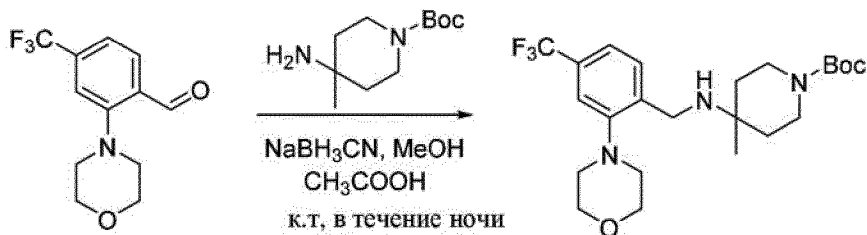
[00245] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (2,42 г, 14,4 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл), 4-нитрофенил-хлорформиат (2,90 г, 14,4 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламин (4,36 г, 43,1 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,80 г 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 2-морфолино-4-(трифторметил)бензальдегида



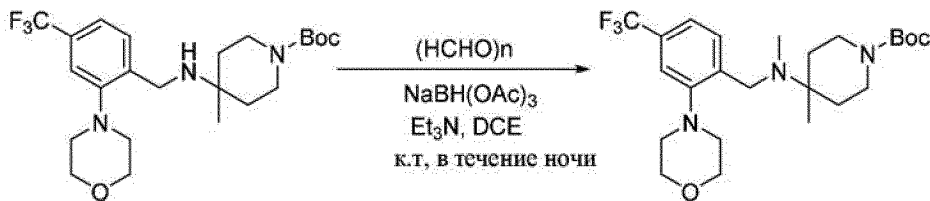
[00246] В колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (5,00 г, 26,0 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (10,8 г, 78,1 ммоль, 3,00 экв.), морфолин (6,79 г, 78,0 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (50 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 3, стадия 3, с получением 4,00 г (выход 59%) 2-морфолино-4-(трифторметил)бензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 260 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-метил-4-((2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



[00247] В 100-мл круглодонную колбу помещали 2-морфолино-4-(трифторметил)бензальдегид (2,50 г, 9,64 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (25 мл), AcOH (1,70 г, 28,3 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (2,46 г, 11,5 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Добавляли цианоборгидрид натрия (1,78 г, 28,3 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 3,51 г (выход 80%) *трет*-бутил-4-метил-4-((2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

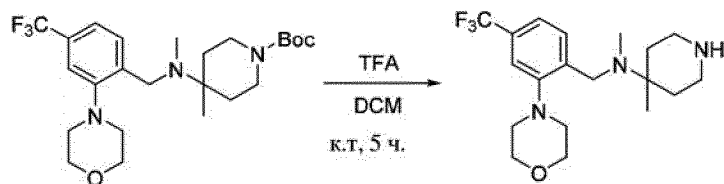
Стадия 6: получение *трет*-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



[00248] В 100-мл круглодонную колбу помещали *трет*-бутил-4-метил-4-((2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (3,51 г, 7,67 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегид (2,30 г, 76,7 ммоль, 10,0 экв.), триэтиламин (2,30 г, 22,7 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,80 г, 22,6 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 3, с получением 3,39 г (выход 94%)

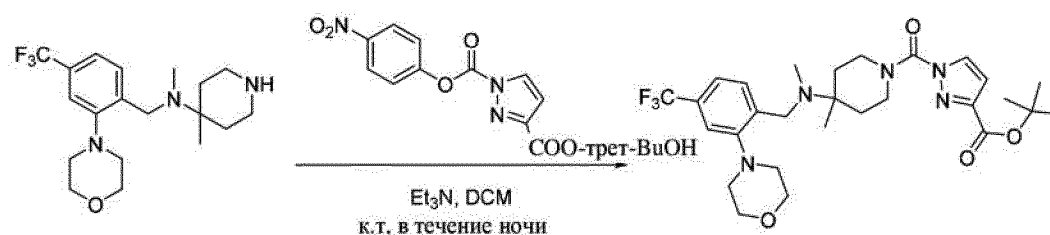
трет-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 472 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



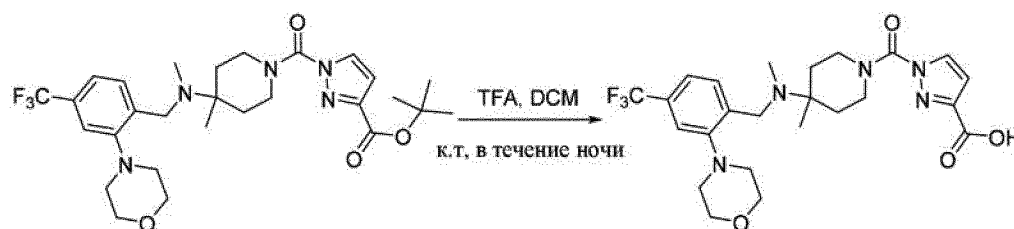
[00249] В колбу помещали *трет*-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (3,39 г, 7,19 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и TFA (5 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 3,50 г *трет*-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 372 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *трет*-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



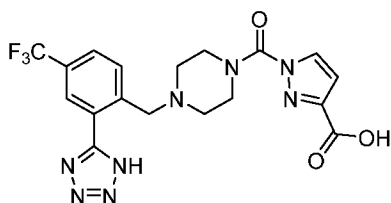
[00250] В колбу помещали 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (3,50 г, 9,43 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл), *трет*-бутил-4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (6,28 г, 18,7 ммоль, 2,00 экв.) и триэтиламин (2,86 г, 28,3 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 4,58 г (выход 80%) *трет*-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 566 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение 1-(4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

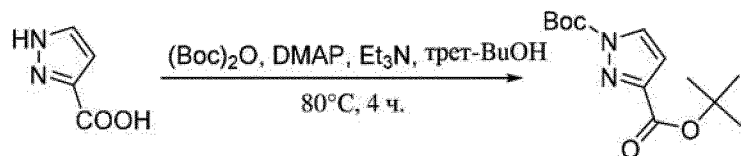


[00251] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (4,58 г, 8,10 ммоль, 1,00 экв.), DCM (50 мл) и TFA (10 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (3,50 г) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 694,3 мг (выход 17%) 1-(4-метил-4-(метил(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,08 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,84 d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,12 - 4,25 (m, 4H), 3,84 - 3,87 (m, 4H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 2,93 - 3,07 (m, 4H), 2,41 (br, 3H), 2,11 - 2,16 (m, 2H), 2,03 - 2,10 (m, 2H), 1,41 (br, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 510 [M+H]⁺.

Пример 5: 1-(4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

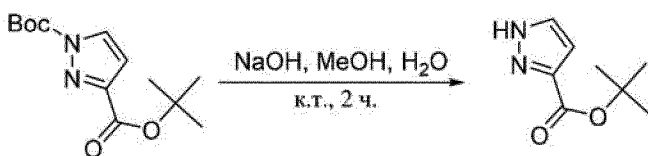


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



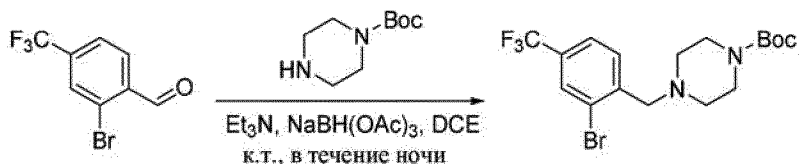
[00252] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 экв.) в *трет*-бутаноле (100 мл), как описано в примере 1, стадия 1 с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 269 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



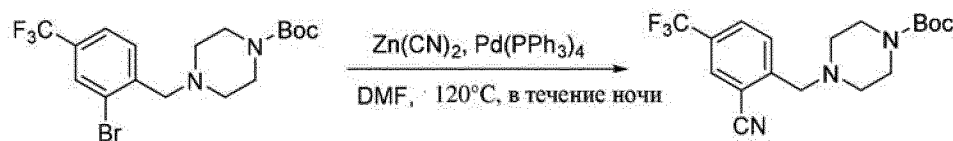
[00253] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 экв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.) в воде (80 мл) и MeOH (240 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



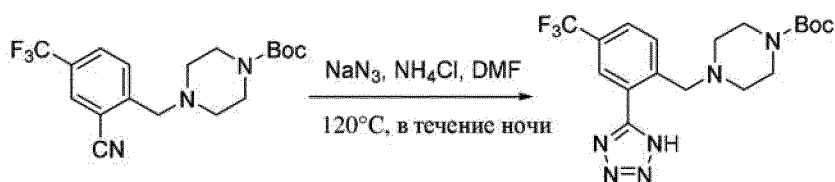
[00254] В колбу помещали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (500 мг, 1,98 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (600 мг, 5,93 ммоль, 3,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (443 мг, 2,38 ммоль, 1,20 экв.) в DCE (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,26 г, 5,94 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 680 мг (выход 81%) *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(2-циано-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



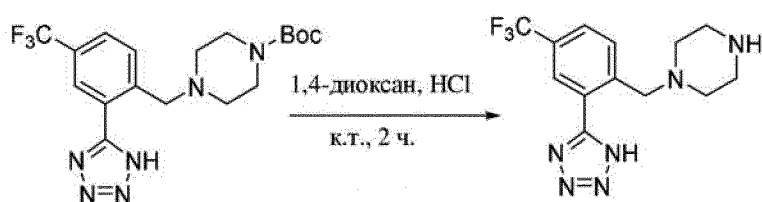
[00255] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (680 мг, 1,61 ммоль, 1,00 экв.), цианид цинка (374 мг, 3,22 ммоль, 2,00 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (170 мг, 0,150 ммоль, 0,10 экв.) в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 230 мг (выход 39%) *трет*-бутил-4-(2-циано-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



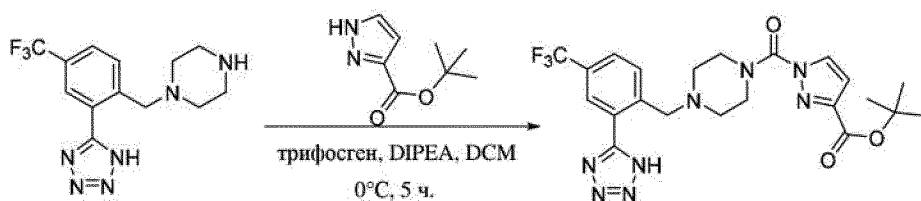
[00256] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-циано-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (230 мг, 0,620 ммоль, 1,00 экв.), азид натрия (203 мг, 3,12 ммоль, 5,00 экв.), хлорид аммония (198 мг, 3,70 ммоль, 6,00 экв.) в DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 140 мг (выход 55%) *трет*-бутил-4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 413 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазина



[00257] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (140 мг, 0,340 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл), концентрированную хлористоводородную кислоту (3 мл), как описано в примере 2, стадия 4, с получением 130 мг 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазина (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 313 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-1-(4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00258] В колбу помещали трифосген (38,0 мг, 0,130 ммоль, 0,40 экв.), *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (70,0 мг, 0,420 ммоль, 1,30 экв.) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли по каплям DIPEA (122 мг, 0,960 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Добавляли 1-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-

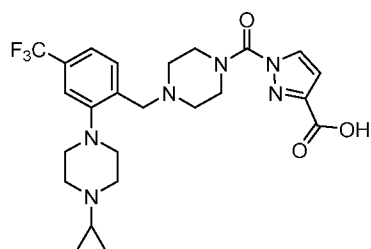
(трифторметил)бензил)пиперазин (100 мг, 0,320 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 90,0 мг (выход 55%) *трет*-бутил-1-(4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 507 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 1-(4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

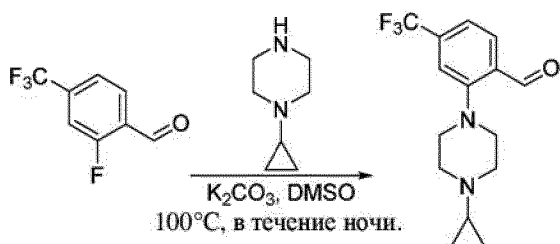


[00259] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (90,0 мг, 0,180 ммоль, 1,00 экв.) и TFA (3 мл) в DCM (10 мл), как описано в примере 1, стадия 5 с получением неочищенного продукта (100 мг), который очищали с помощью препаративной HPLC. Очистка обеспечивала получение 22,3 мг (выход 28%) 1-(4-(2-(1H-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,87 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (br, 4H), 3,24 (br, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 451 [M+H]⁺.

Пример 6: 1-(4-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

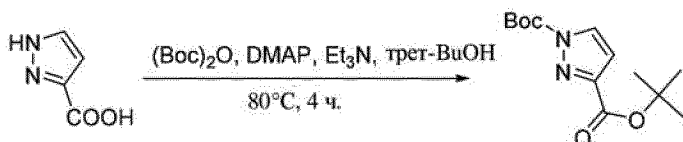


Стадия 1: получение 2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида



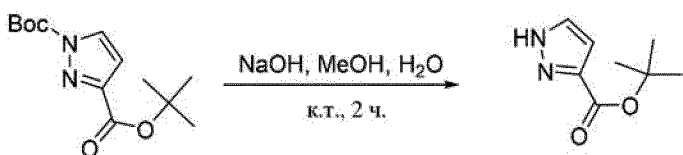
[00260] В колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (400 мг, 2,08 ммоль, 1,00 экв.), DMSO (10 мл), карбонат калия (861 мг, 6,24 ммоль, 3,00 экв.) и 1-циклопропилпиперазин (524 мг, 4,16 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота, как описано в примере 3, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 460 мг (выход 74%) 2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 299 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00261] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.) и *трет*-бутанол (100 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



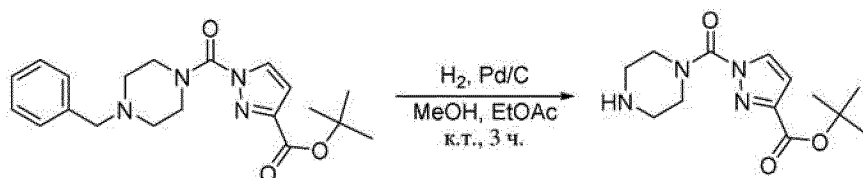
[00262] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-1-(4-бензилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата



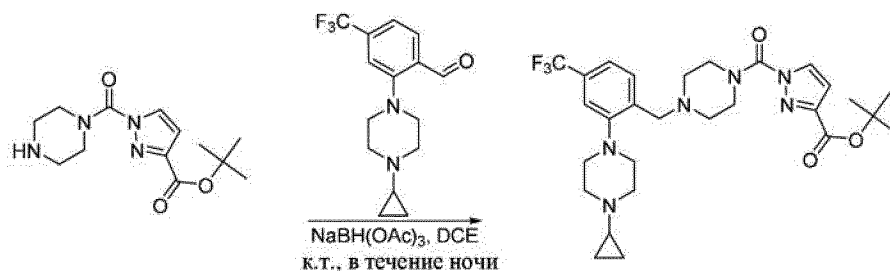
[00263] В колбу помещали трифосген (1,24 г, 4,18 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (20 мл). Добавляли *tert*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,00 г, 5,95 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Добавляли DIPEA (3,07 г, 23,8 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. при 0°C. Добавляли 1-бензилпиперазин (1,26 г, 7,15 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C, как описано в примере 1, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 1,35 г (61% выход) *tert*-бутил-1-(4-бензилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 371 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *tert*-бутил-1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00264] В колбу помещали *tert*-бутил-1-(4-бензилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,00 г, 2,70 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (10 мл), EtOAc (10 мл) и палладий на угле (0,400 г). Вводили водород. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и катализаторы отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 0,690 г *tert*-бутил-1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 281 [M+H]⁺.

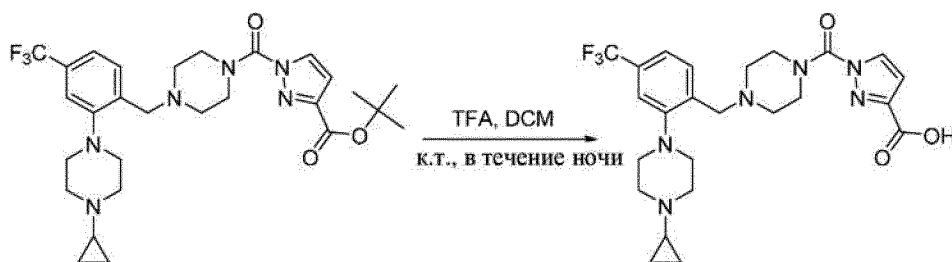
Стадия 6: получение *tert*-бутил-1-(4-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00265] В колбу помещали 2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (92,2 мг, 0,309 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-

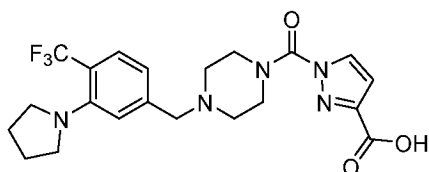
карбоксилат (130 мг, 0,464 ммоль, 1,50 экв.), DCE (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (262 мг, 1,24 ммоль, 4,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 140 мг (выход 81%) *трет*-бутил-1-(4-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 563 $[M+H]^+$.

Стадия 7: получение 1-(4-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

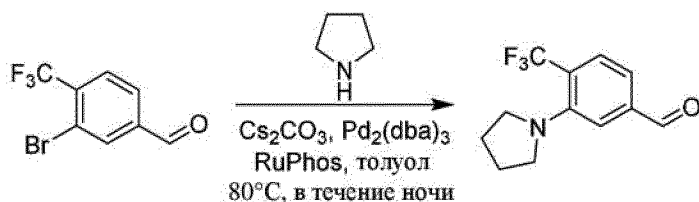


[00266] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (140 мг, 0,250 ммоль, 1,00 экв.), DCM (12 мл) и TFA (2 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (127 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 53,2 мг (выход 42%) 1-(4-(2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,14 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,99 (br, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,15 (br, 8H), 2,69 - 2,70 (m, 4H), 2,28 - 2,34 (m, 1H), 0,65 - 0,84 (m, 4H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 507 $[M+H]^+$.

Пример 7: 1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

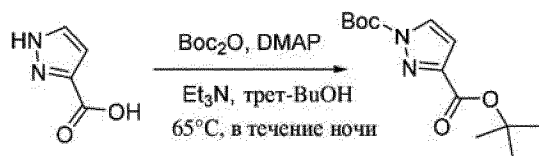


Стадия 1: получение 3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида



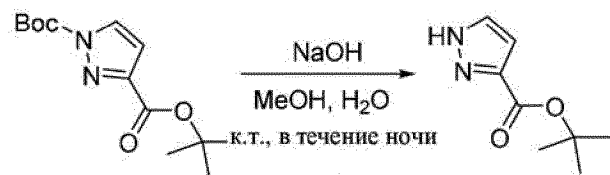
[00267] В колбу помещали 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (380 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.), пирролидин (160 мг, 2,25 ммоль, 1,50 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (77,6 мг, 0,0750 ммоль, 0,05 экв.), дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (52,5 мг, 0,110 ммоль, 0,07 экв.), карбонат цезия (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 84,0 мг (выход 23%) 3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 244 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



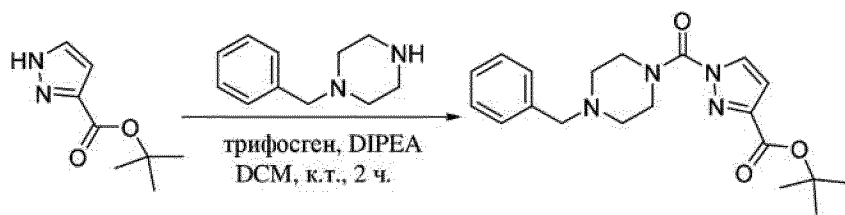
[00268] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



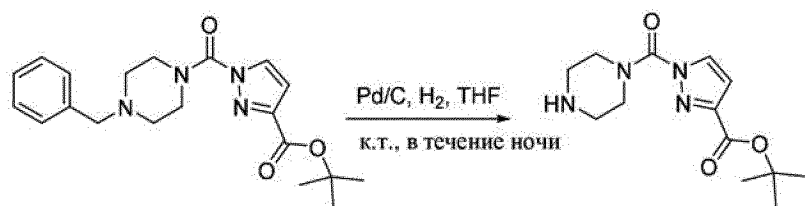
[00269] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-1-(4-бензилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата



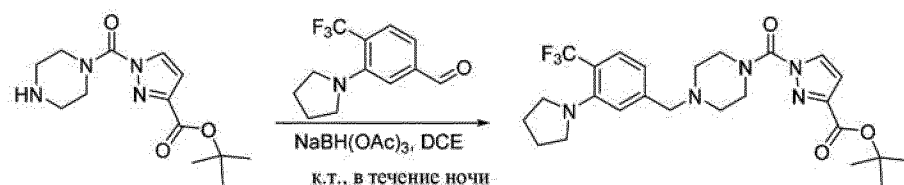
[00270] В колбу помещали *tert*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,68 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (1,49 г, 5,00 ммоль, 0,50 экв.) и DCM (20 мл). Затем по каплям добавляли DIPEA (3,87 г, 30,0 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли 1-бензилпиперазин (1,76 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 2,20 г *tert*-бутил-1-[(4-бензилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (выход 59%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 371 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *tert*-бутил-1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00271] В колбу помещали *tert*-бутил-1-[(4-бензилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-карбоксилат (2,20 г, 5,94 ммоль, 1,00 экв.), палладий на угле (200 мг) и THF (20 мл) в атмосфере водорода, как описано в примере 6, стадия 2, с получением 1,37 г *tert*-бутил-1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 281 [M+H]⁺.

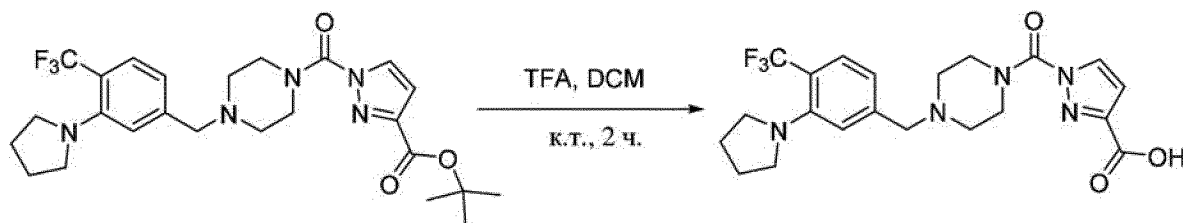
Стадия 6: получение *tert*-бутил-1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00272] В колбу помещали 3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (84,0 мг, 0,350 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутил-1-[(пиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-карбоксилат (106 мг, 0,380 ммоль, 1,10 экв.) и DCE (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и добавляли

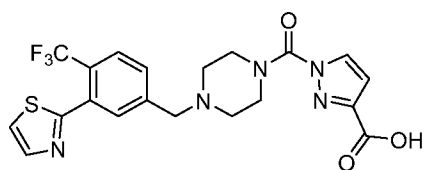
триацетоксиборгидрид натрия (148 мг, 0,700 ммоль, 2,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 83,0 мг (выход 47%) *трет*-бутил-1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде белого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 508 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

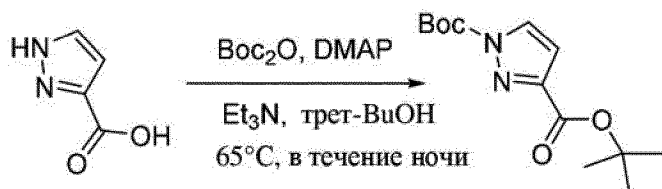


[00273] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (83,0 мг, 0,160 ммоль, 1,00 экв.), TFA (1 мл) и DCM (4 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 32,0 мг (выход 43%) 1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,08 - 8,15 (m, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 - 6,94 (m, 2H), 3,71 - 3,94 (m, 6H), 3,26 - 3,34 (m, 4H), 2,71 - 2,87 (m, 4H), 1,74 - 2,01 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 452 [M+H]⁺.

Пример 8: 1-(4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



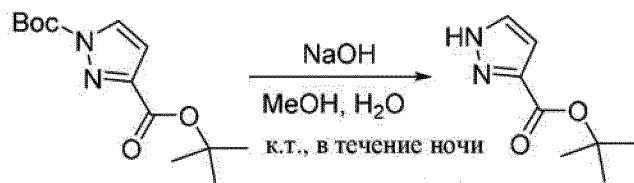
Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00274] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.),

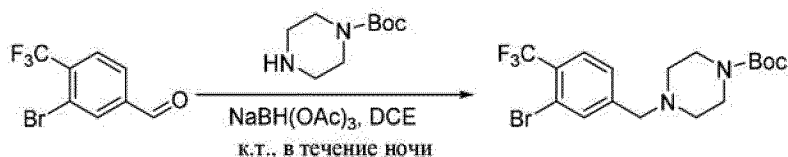
триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



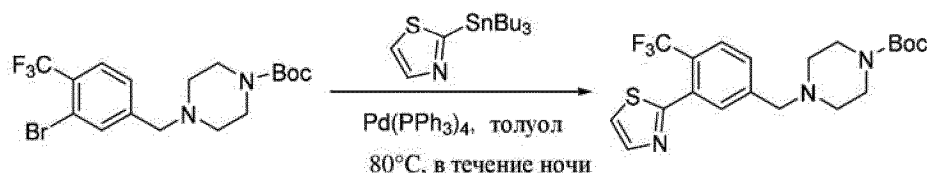
[00275] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00276] В колбу помещали 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (1,80 г, 7,11 ммоль, 1,10 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (1,20 г, 6,44 ммоль, 1,00 экв.) и DCE (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,74 г, 12,9 ммоль, 2,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 1,52 г (выход 56%) *трет*-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 423 [M+H]⁺.

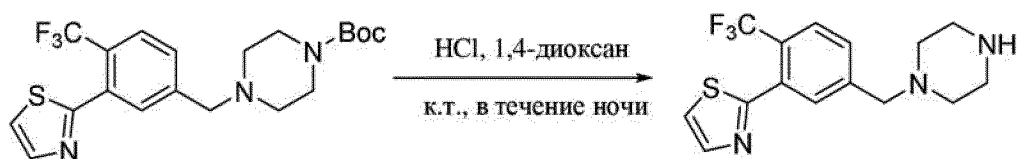
Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00277] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (423 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)-1,3-тиазол (374 мг,

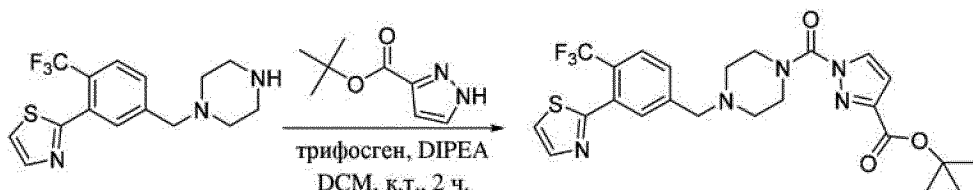
1,00 ммоль, 1,20 экв.), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (115 мг, 0,100 ммоль, 0,10 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и разбавляли с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 188 мг (выход 44%) *трет*-бутил-4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 428 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 2-(5-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)тиазола



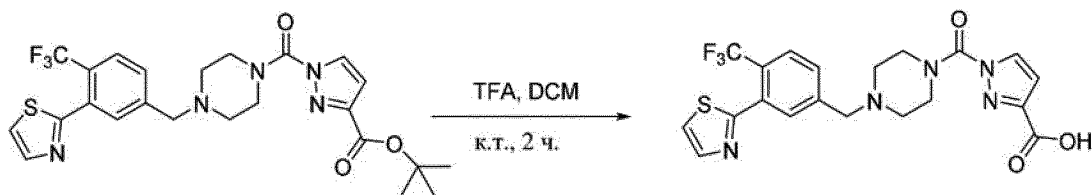
[00278] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (188 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.), HCl (1 мл) и 1,4-диоксан (4 мл), как описано в примере 2, стадия 4 с получением 144 мг 2-(5-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)тиазола в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 328 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-1-(4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



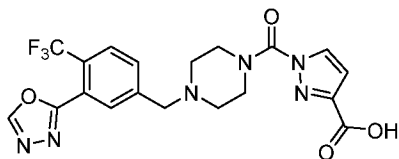
[00279] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (74,0 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (65,0 мг, 0,220 ммоль, 0,50 экв.) и DCM (10 мл). Затем добавляли DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли 2-(5-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)тиазол (144 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали с получением 119 мг (выход 52%) *трет*-бутил-1-(4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 522 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

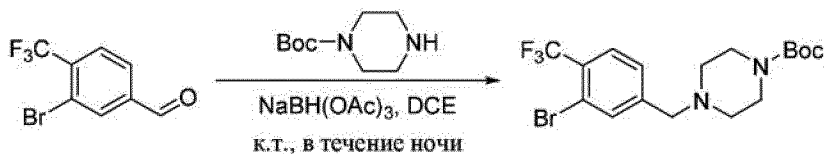


[00280] В колбу помещали *tert*-бутил-1-(4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (119 мг, 0,231 ммоль, 1,00 экв.), TFA (1 мл) и DCM (4 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 31,2 мг (выход 29%) 1-(4-(3-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,70 - 7,90 (m, 5H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 6H), 2,60 - 2,70 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 466 [M+H]⁺.

Пример 9: 1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

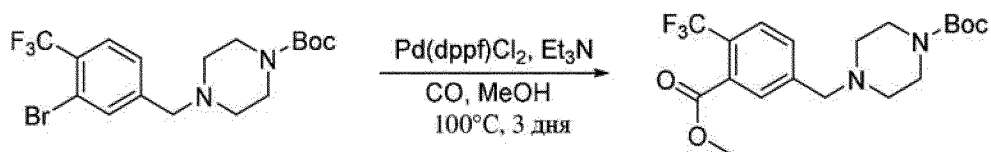


Стадия 1: получение *tert*-бутил-4-(3-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



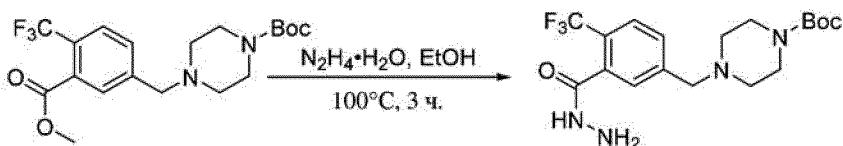
[00281] В колбу помещали *tert*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,800 г, 4,30 ммоль, 1,00 экв.), 3-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (1,20 г, 4,74 ммоль, 1,10 экв.) и DCE (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,83 г, 8,63 ммоль, 2,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 1,56 г (выход 86%) *tert*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 423 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



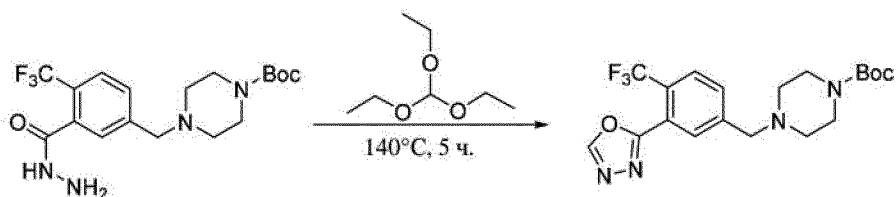
[00282] В бак реактора под давлением загружали *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (203 мг, 0,280 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (421 мг, 4,16 ммоль, 3,00 экв.) и MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 100°C в атмосфере монооксида углерода (10 атм.) и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 560 мг (выход 98%) *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 403 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(3-(гидразинкарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



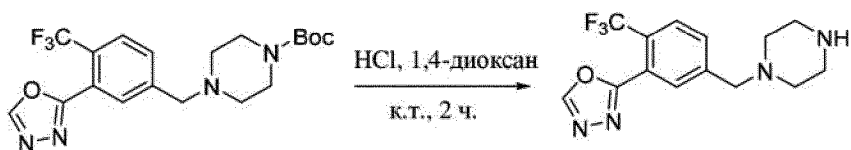
[00283] В 50-мл круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (560 мг, 1,39 ммоль, 1,00 экв.), гидрат гидразина (209 мг, 4,17 ммоль, 3,00 экв.) и EtOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при 100°C и концентрировали при пониженном давлении с получением 560 мг *трет*-бутил-4-(3-(гидразинкарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 403 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



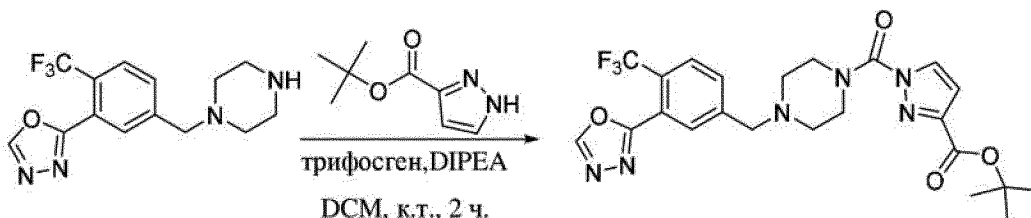
[00284] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(гидразинкарбонил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (560 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.) и триэтоксиметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 140°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 540 мг (выход 94%) *трет*-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 413 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 2-(5-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазола



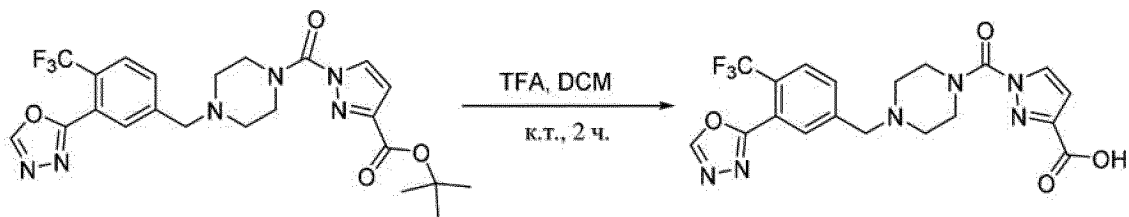
[00285] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (540 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.), HCl (3 мл) и 1,4-диоксан (10 мл), как описано в примере 2, стадия 4, с получением 409 мг 2-(5-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазола (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 313 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



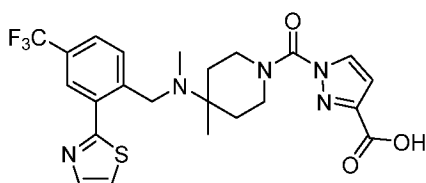
[00286] В колбу помещали 2-(5-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (264 мг, 1,57 ммоль, 1,20 экв.), трифосген (235 мг, 0,790 ммоль, 0,60 экв.) и DCM (10 мл). Затем по каплям добавляли DIPEA (676 мг, 5,23 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (409 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.), как описано в примере 1, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 302 мг (выход 46%) *трет*-бутил-1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 507 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

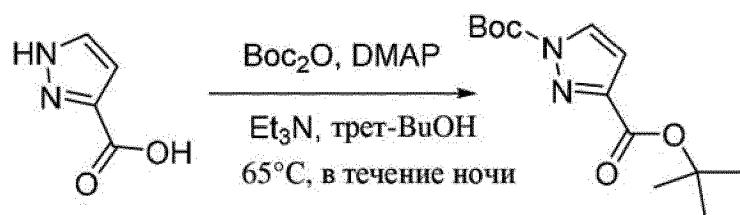


[00287] В колбу помещали *tert*-бутил-1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (302 мг, 0,600 ммоль, 1,00 экв.), TFA (1 мл) и DCM (4 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 60,3 мг (выход 22%) 1-(4-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 9,14 (s, 1H), 8,08 - 8,15 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 - 7,99 (m, 1H), 7,76 - 7,88 (m, 1H), 6,74 - 6,87 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 - 3,78 (m, 2H), 2,54 - 2,67 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10: 1-(4-метил-4-(метил(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

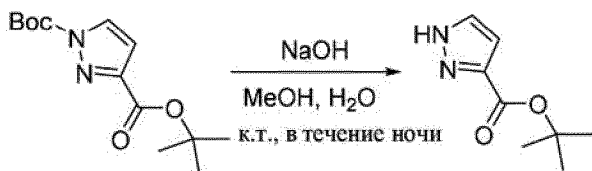


Стадия 1: получение ди-*tert*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



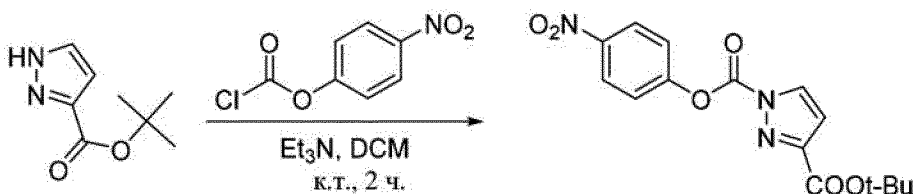
[00288] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,2 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,15 г, 17,6 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,0 г, 267 ммоль, 3,00 экв.), ди-*tert*-бутил-дикарбонат (80,0 г, 366 ммоль, 4,00 экв.) в *tert*-бутаноле (100 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*tert*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: получение *tert*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



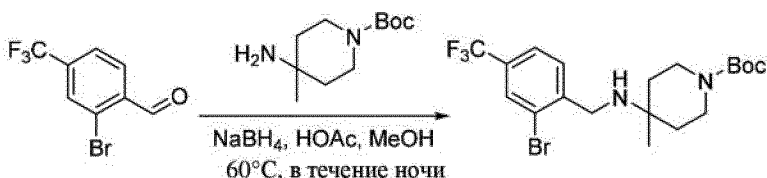
[00289] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,2 ммоль, 1,00 экв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.) в воде (80 мл) и MeOH (240 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



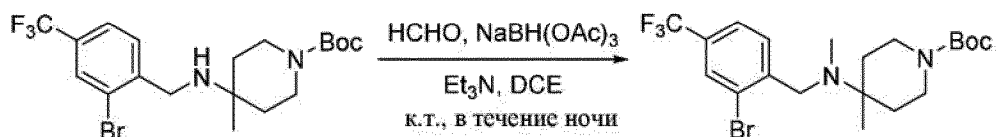
[00290] В колбу помещали 4-нитрофенилхлорформиат (448 мг, 2,22 ммоль, 1,05 экв.), *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (356 мг, 2,12 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и триэтиламин (642 мг, 6,34 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 500 мг 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



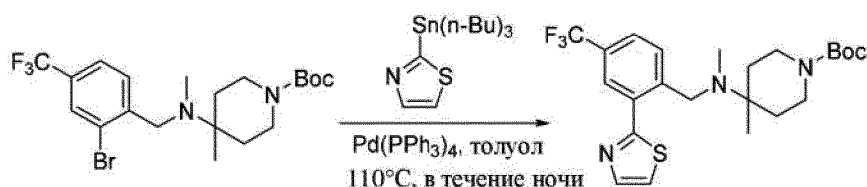
[00291] В колбу помещали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (970 мг, 3,83 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,07 г, 4,99 ммоль, 1,30 экв.), MeOH (10 мл) и AcOH (696 мг, 11,6 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 60°C. Добавляли боргидрид натрия (441 мг, 11,6 ммоль, 3,00 экв.). Остаток хроматографировали с получением 1,41 г (выход 81%) *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 451 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата



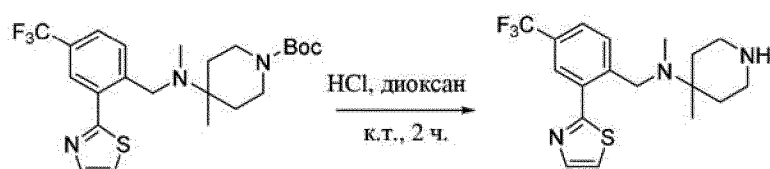
[00292] В колбу помещали *tert*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (1,41 г, 3,12 ммоль, 1,00 экв.), параформальдегид (939 мг, 31,2 ммоль, 10,0 экв.), триэтиламин (948 мг, 9,36 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,99 г, 9,36 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 1,10 г (выход 76%) *tert*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 465 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *tert*-бутил-4-метил-4-(метил(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



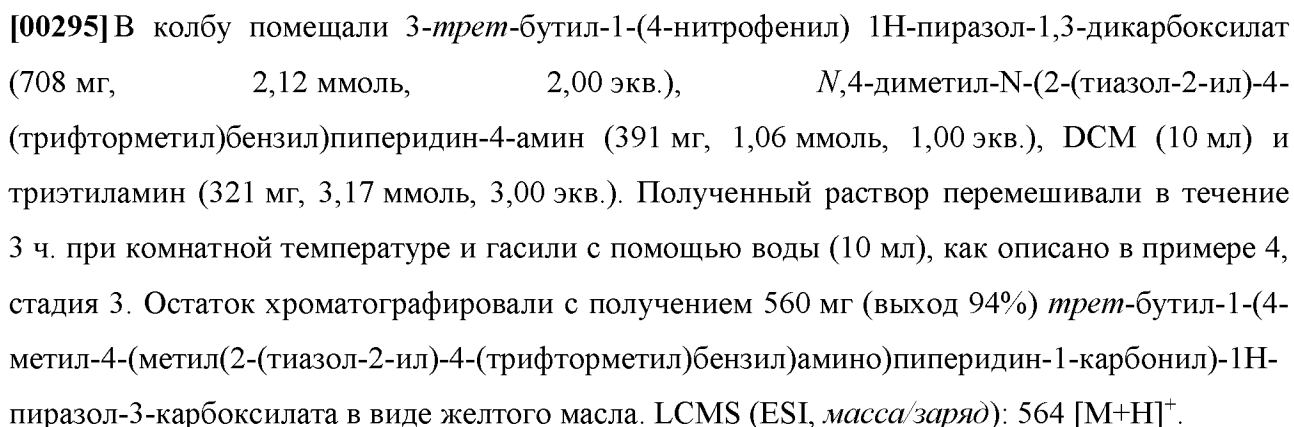
[00293] В колбу помещали *tert*-бутил-4-((2-бром-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (417 мг, 0,899 ммоль, 1,00 экв.), 2-(трибутилстаннил)-1,3-тиазол (506 мг, 1,35 ммоль, 1,50 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (104 мг, 0,0899 ммоль, 0,10 экв.) и толуол (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 8, стадия 4. Остаток хроматографировали с получением 400 мг (выход 95%) *tert*-бутил-4-метил-4-(метил(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 470 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *N*,4-диметил-*N*-(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин



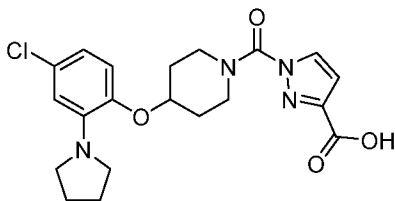
[00294] В колбу помещали *tert*-бутил-4-метил-4-(метил(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (495 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (5 мл), концентрированную HCl (1 мл), как описано в примере 2, стадия 4, с

Стадия 8: получение *трет*-бутил-1-(4-метил-4-(метил(2-(тиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата

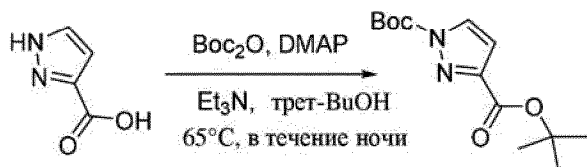


- 158 -

Пример 11: 1-(4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

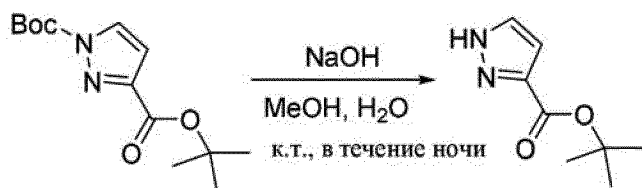


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



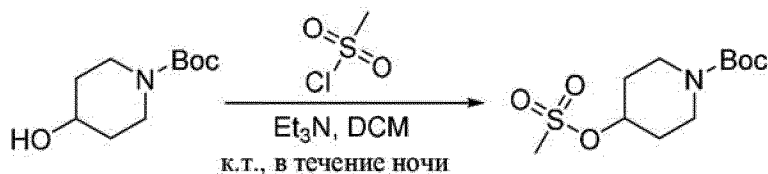
[00297] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



[00298] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

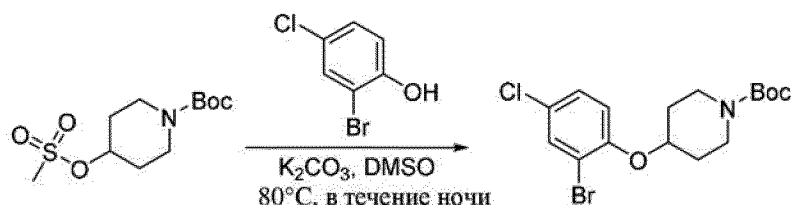
Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



[00299] В колбу помещали *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,97 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл), метансульфонилхлорид (629 мг, 5,47 ммоль, 1,10 экв.).

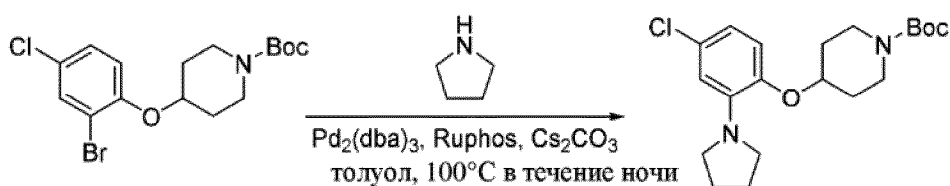
По каплям добавляли триэтиламин (1,51 г, 14,9 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,29 г *трет*-бутил-4-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 280 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(2-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00300] В колбу помещали 2-бром-4-хлорфенол (367 мг, 1,77 ммоль, 1,10 экв.), DMSO (15 мл), *трет*-бутил-4-(метансульфонилокси)пиперидин-1-карбоксилат (450 мг, 1,61 ммоль, 1,00 экв.) и карбонат калия (667 мг, 4,83 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 400 мг (выход 64%) *трет*-бутил-4-(2-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 390 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



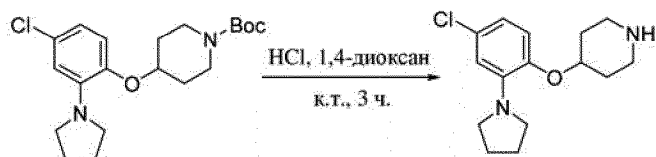
[00301] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-бром-4-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), толуол (15 мл), пирролидин (109 мг, 1,53 ммоль, 1,50 экв.), карбонат цезия (665 мг, 2,04 ммоль, 2,00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформ (52,8 мг, 0,0510 ммоль, 0,05 экв.) и дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (35,7 мг, 0,0714 ммоль, 0,07 экв.), как описано в примере 7, стадия 1. Остаток хроматографировали с получением 220 мг (выход 56%) *трет*-бутил-4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI,

масса/заряд):

381

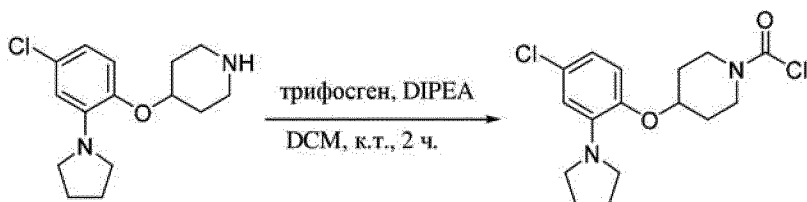
$[M+H]^+$.

Стадия 6: получение 4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидина



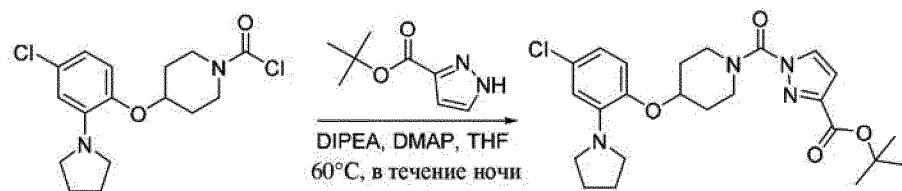
[00302] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,582 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и HCl (2 мл), как описано в примере 2, стадия 4, с получением 150 мг 4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидина (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 281 $[M+H]^+$.

Стадия 7: получение 4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонилхлорида



[00303] В колбу помещали 4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин (150 мг, 0,532 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и трифосген (79,3 мг, 0,266 ммоль, 0,50 экв.). По каплям добавляли DMAP (207 мг, 1,60 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 183 мг 4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонилхлорида (неочищенного) в виде желтого масла.

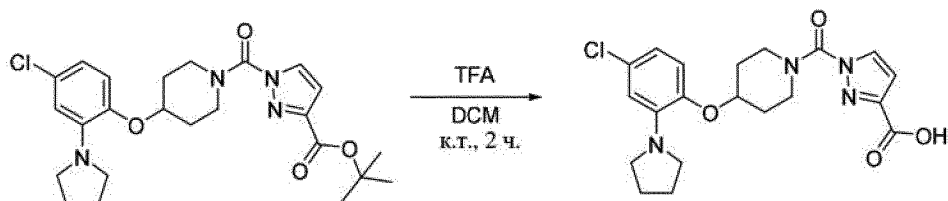
Стадия 8: получение *трет*-бутил-1-(4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00304] В колбу помещали 4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонилхлорид (183 мг, 0,530 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (89,7 мг, 0,530 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (138 мг, 1,07 ммоль, 2,00 экв.) и DMAP (13,1 мг, 0,107 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Остаток хроматографировали с получением 135 мг (выход 53%) *трет*-бутил-1-(4-(4-хлор-2-

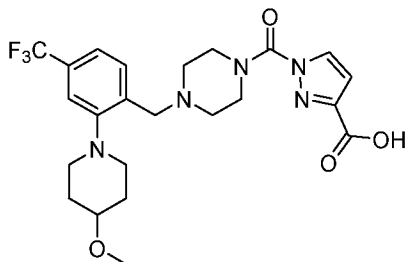
(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 475 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение 1-(4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

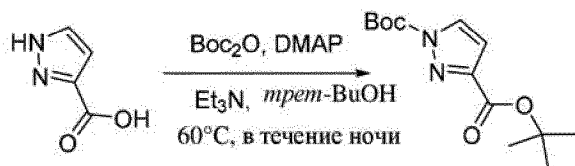


[00305] В колбу помещали *tert*-бутил-1-(4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (135 мг, 0,282 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 12,6 мг (выход 11%) 1-(4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР: (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,12 (s, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,66 - 6,75 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,92 - 4,11 (m, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 419 [M+H]⁺.

Пример 12: 1-(4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



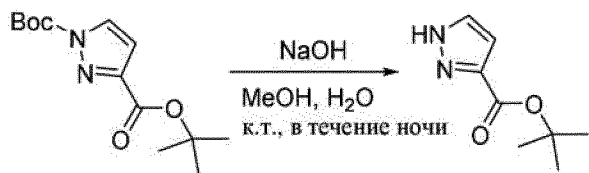
Стадия 1: получение ди-*tert*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00306] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-*tert*-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.), *tert*-бутанол (100 мл), как описано в

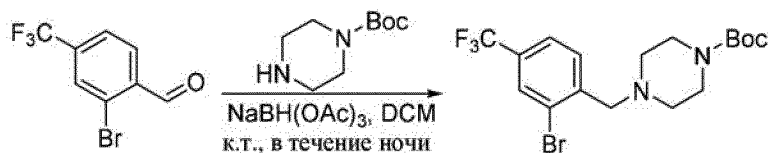
примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



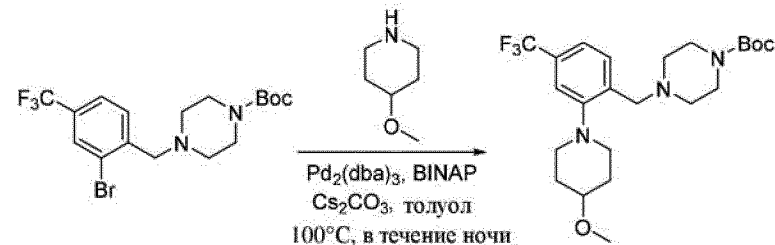
[00307] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), NaOH (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00308] В колбу помещали 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегид (2,00 г, 7,90 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (2,94 г, 15,8 ммоль, 2,00 экв.) и DCM (30 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,70 г, 31,6 ммоль, 4,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 3,25 г (выход 97%) *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 423 [M+H]⁺.

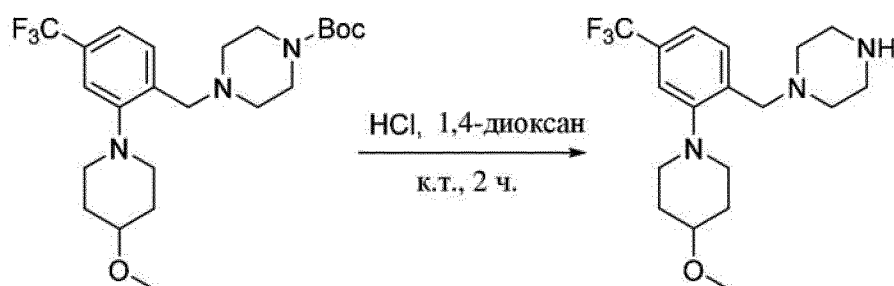
Стадия 4: получение *трет*-бутил-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00309] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-бром-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,18 ммоль, 1,00 экв.), 4-метоксипиперидин (0,271 г, 2,36 ммоль, 2,00 экв.), трис(дибензильденацетон)дипалладий (0,162 г, 0,177 ммоль, 0,15 экв.), 2,2'-

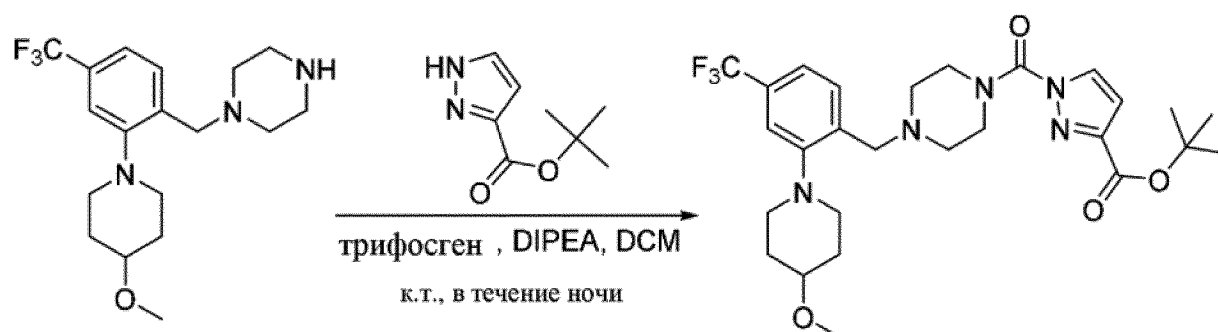
бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (0,331 г, 0,531 ммоль, 0,45 экв.), карбонат цезия (1,73 г, 5,31 ммоль, 4,50 экв.) и толуол (15 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и затем гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,200 г (выход 37%) *трет*-бутил-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 458 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 1-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазина



[00310] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,438 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (5 мл) и концентрированную HCl (1 мл), как описано в примере 2, стадия 4, с получением 210 мг (неочищенного) 1-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазина в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 358 [M+H]⁺.

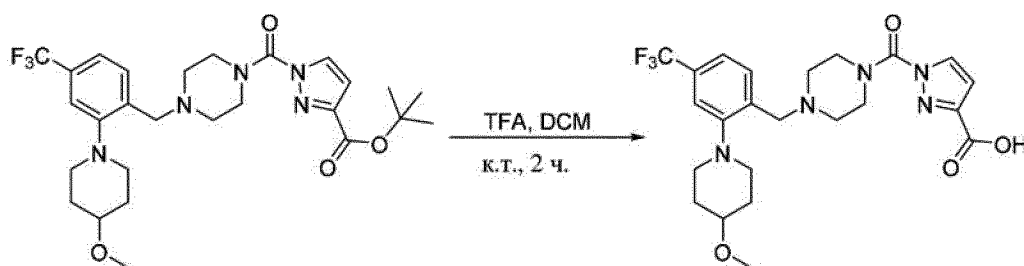
Стадия 6: получение трет-бутил-1-(4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00311] В колбу помещали трифосген (90,9 мг, 0,306 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (147 мг, 0,874 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Добавляли DIPEA (283 мг, 2,19 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч.

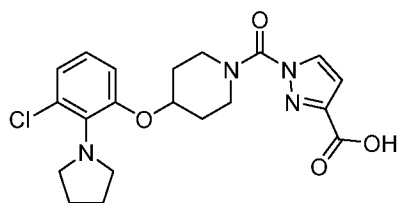
при комнатной температуре. Добавляли 1-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин (156 мг, 0,437 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (15 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 220 мг (выход 92%) *трет*-бутил-1-(4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 552 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

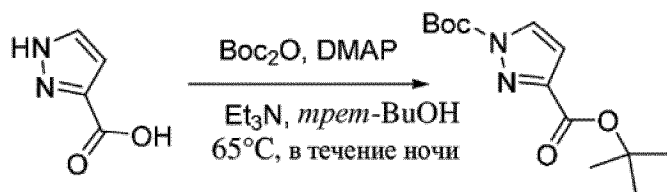


[00312] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (220 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (2 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (195 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 68,4 мг (выход 35%) 1-(4-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,36 - 7,38 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,70 - 3,99 (m, 6H), 3,39 - 3,48 (m, 4H), 3,12 - 3,15 (m, 2H), 2,66 - 2,82 (m, 6H), 2,05 - 2,08 (m, 2H), 1,69 - 1,77 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 496 [M+H]⁺.

Пример 13: 1-(4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

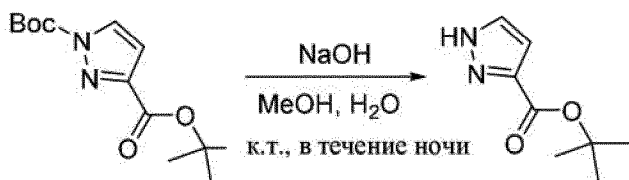


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



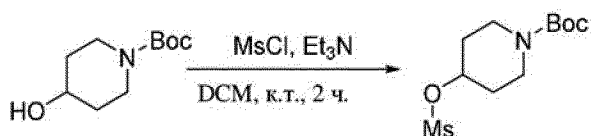
[00313] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и трет-бутанол (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение трет-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



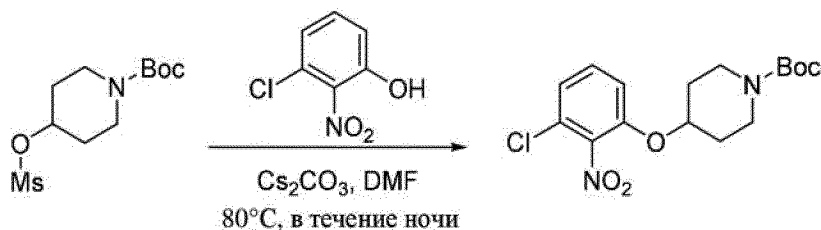
[00314] В колбу помещали 1,3-ди-трет-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), NaOH (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г трет-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



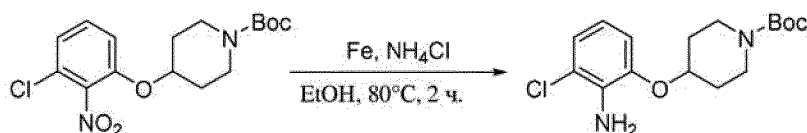
[00315] В колбу помещали трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,00 г, 9,94 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (3,01 г, 29,8 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (30 мл). Затем по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,71 г, 14,9 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 11, стадия 3, с получением 2,50 г трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 4: получение трет-бутил-4-(3-хлор-2-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата



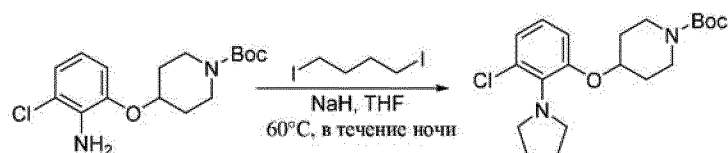
[00316] В сосуд помещали 3-хлор-2-нитрофенол (0,500 г, 2,88 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (0,804 г, 2,88 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (1,88 г, 5,77 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,714 г (выход 69%) *трет*-бутил-4-(3-хлор-2-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 357 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-(2-амино-3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00317] В сосуд помещали *трет*-бутил-4-(3-хлор-2-нитрофенокси)пиперидин-1-карбоксилат (0,400 г, 1,12 ммоль, 1,00 экв.), железо (0,628 г, 11,2 ммоль, 10,00 экв.), хлорид аммония (1,21 г, 22,6 ммоль, 20,00 экв.) и EtOH (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,327 г (выход 89%) *трет*-бутил-4-(2-амино-3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата



[00318] В сосуд помещали *трет*-бутил-4-(2-амино-3-хлорфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (327 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-дийодбутан (324 мг, 1,05 ммоль, 1,50 экв.) и THF (15 мл). По каплям добавляли гидрид натрия (486 мг, 20,3 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с

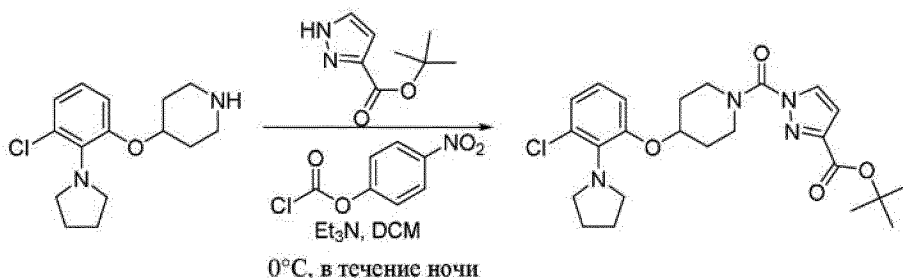
помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 270 мг (выход 71%) *трет*-бутил-4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 381 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидина



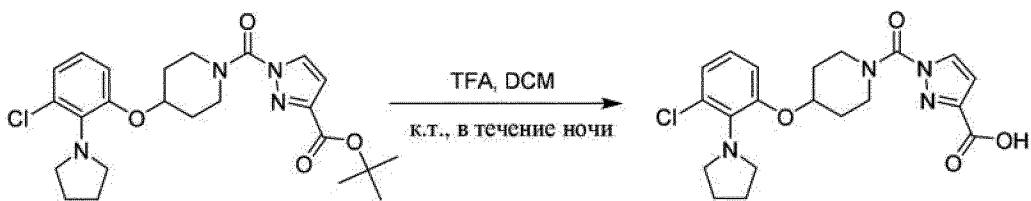
[00319] В сосуд помещали *трет*-бутил-4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилат (270 мг, 0,710 ммоль, 1,00 экв.), TFA (1 мл) и DCM (5 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 200 мг 4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидина (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 281 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *трет*-бутил-1-(4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



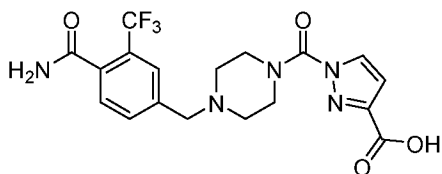
[00320] В сосуд помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (120 мг, 0,710 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (287 мг, 2,84 ммоль, 4,00 экв.) и DCM (15 мл). По каплям добавляли 4-нитрофенилхлорформат (174 мг, 0,860 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли 4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин (200 мг, 0,710 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 180 мг (выход 53%) *трет*-бутил-1-(4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 475 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение 1-(4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

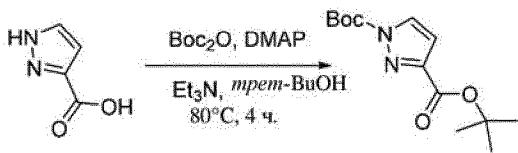


[00321] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-(4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (180 мг, 0,380 ммоль, 1,00 экв.), TFA (1 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 65,1 мг (выход 41%) 1-(4-(3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 7,92 - 8,22 (m, 1H), 6,88 - 7,12 (m, 3H), 6,58 - 6,85 (m, 1H), 4,66 - 4,75 (m, 1H), 3,61 - 4,20 (m, 4H), 3,18 - 3,29 (m, 4H), 2,04 - 2,25 (m, 2H), 1,77 - 2,02 (m, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 419 [M+H]⁺.

Пример 14: 1-(4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

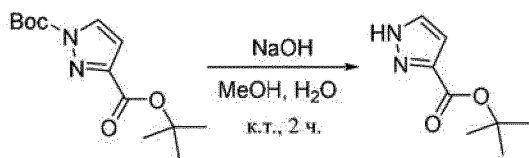


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



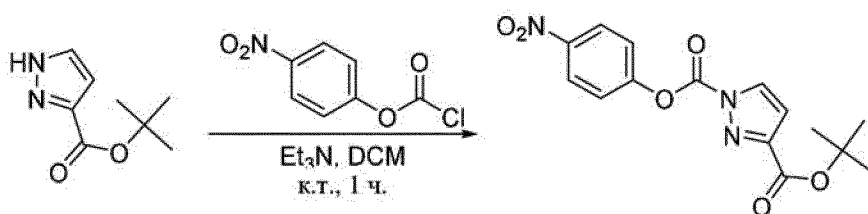
[00322] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.), трет-бутанол (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



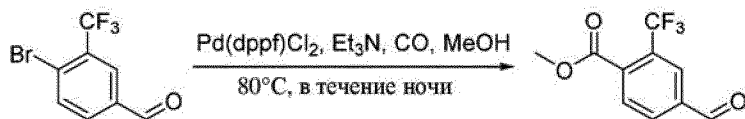
[00323] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



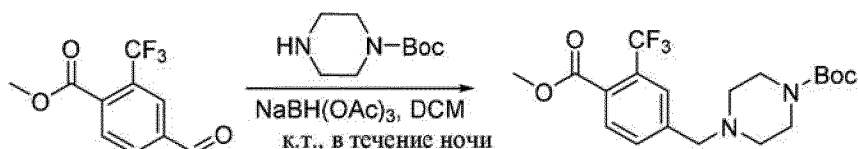
[00324] В колбу помещали *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (20 мл), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 3,90 г 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение метил-4-формил-2-(трифторметил)бензоата



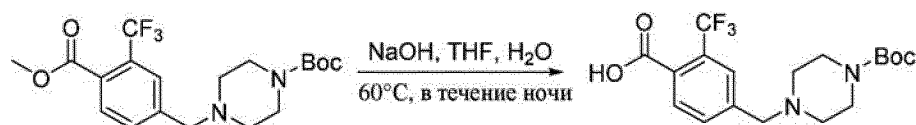
[00325] В колбу помещали 4-бром-3-(трифторметил)бензальдегид (1,61 г, 6,36 ммоль, 1,00 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (0,466 г, 0,636 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (1,93 г, 19,1 ммоль, 3,00 экв.) и MeOH (15 мл). Вводили монооксид углерода (10 атм). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 9, стадия 2. Остаток хроматографировали с получением 1,00 г (выход 68%) метил-4-формил-2-(трифторметил)бензоата в виде желтого масла.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



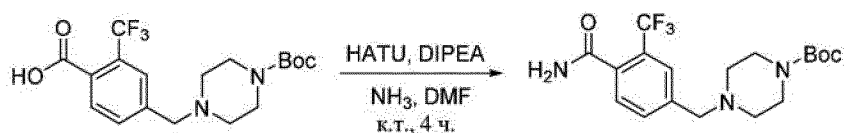
[00326] В колбу помещали метил-4-формил-2-(трифторметил)бензоат (0,800 г, 3,45 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,962 г, 5,17 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,93 г, 13,8 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 1,26 г (выход 91%) *трет*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 403 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение 4-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты



[00327] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,21 г, 3,01 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл), воду (2 мл) и NaOH (2,41 г, 60,2 ммоль, 20,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. pH раствора доводили до 6 с помощью HCl (1 М). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 80 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,40 г 4-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойной кислоты (неочищенной) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 389 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



[00328] В колбу помещали 4-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)метил)-2-(трифторметил)бензойную кислоту (1,24 г, 3,19 ммоль, 1,00 экв.), N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (2,43 г, 6,39 ммоль, 2,00 экв.), DIPEA (1,24 г, 12,8 ммоль, 4,00 экв.), DMF (10 мл) и аммиак (0,5 М в растворе 1,4-диоксана, 63,8 мл,

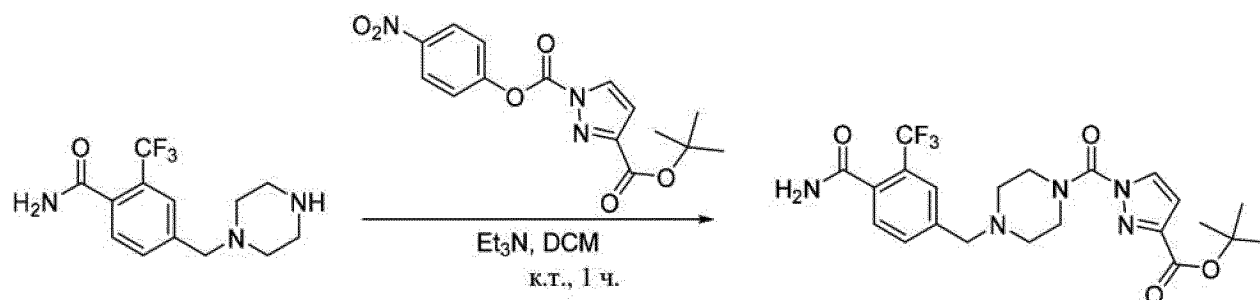
31,9 ммоль, 10,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,00 г (выход 81%) *трет*-бутил-4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 388 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 4-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)бензамида



[00329] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (520 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 550 мг 4-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)бензамида (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 288 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение *трет*-бутил-1-(4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



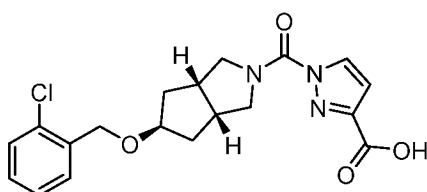
[00330] В колбу помещали 4-(пиперазин-1-илметил)-2-(трифторметил)бензамид (185 мг, 0,645 ммоль, 1,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (322 мг, 0,968 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (261 мг, 2,58 ммоль, 4,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 200 мг (выход 67%) *трет*-бутил-1-(4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 466 [M+H]⁺.

Стадия 10: получение 1-(4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

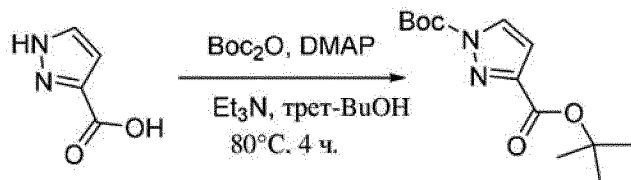


[00331] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл), TFA (4 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (280 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 25,6 мг (выход 14%) 1-(4-(4-карбамоил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,63 - 2,64 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 424 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 15: 1-(*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

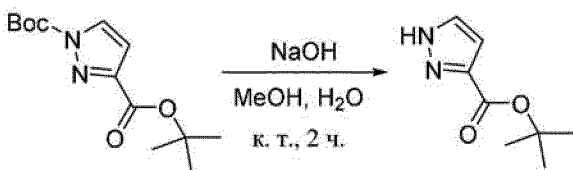


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



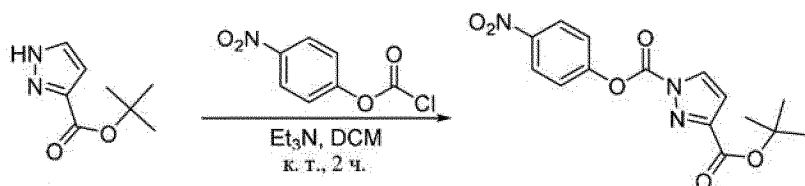
[00332] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.), *трет*-бутанол (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



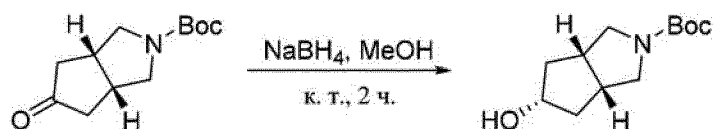
[00333] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



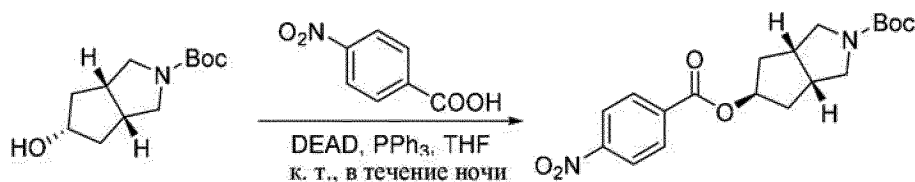
[00334] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (225 мг, 1,34 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (406 мг, 4,01 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформат (296 мг, 1,47 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C, как описано в примере 4, стадия 3, с получением 500 мг 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-*транс*-5-гидрогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



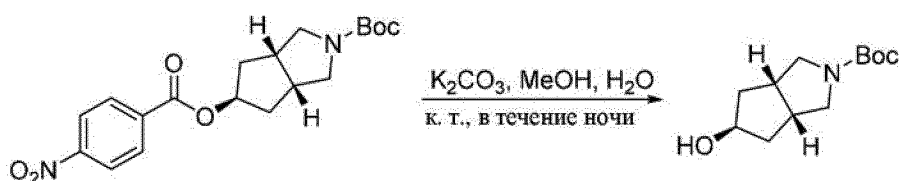
[00335] В колбу помещали *трет*-бутил-(3aR,6aS)-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,44 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (15 мл). Боргидрид натрия (0,507 г, 13,4 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,950 г (выход 94%) *трет*-бутил-*транс*-5-гидрогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 228 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-*транс*-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



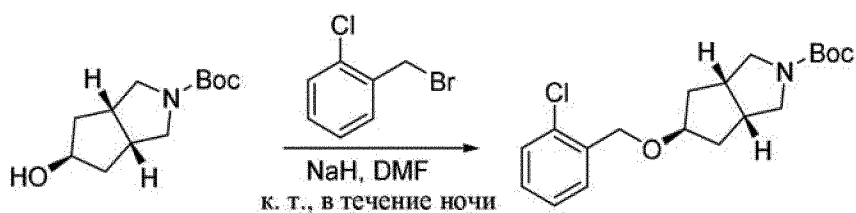
[00336] В колбу помещали *трет*-бутил-*транс*-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,500 г, 2,20 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитробензойную кислоту (0,735 г, 4,40 ммоль, 2,00 экв.), трифенилфосфин (1,15 г, 4,40 ммоль, 2,00 экв.) и THF (10 мл) в атмосфере азота. Добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,766 г, 4,40 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 0,540 г (выход 65%) *трет*-бутил-*транс*-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 377 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-*транс*-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00337] В колбу помещали *трет*-бутил-*транс*-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (540 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (396 мг, 2,87 ммоль, 2,00 экв.), MeOH (15 мл) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 270 мг (выход 83%) *трет*-бутил-*транс*-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 228 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



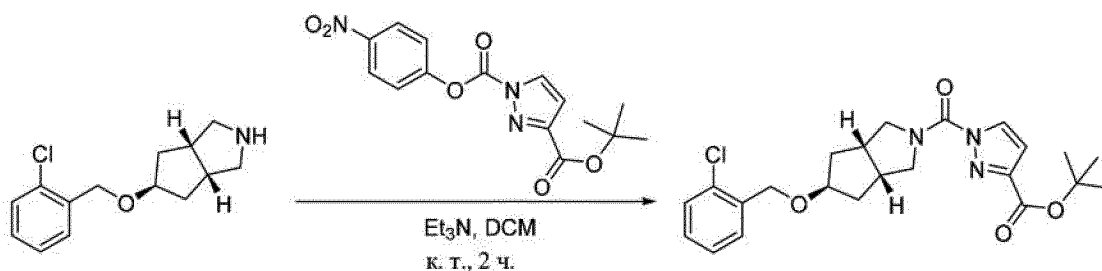
[00338] В колбу помещали *трет*-бутил-*транс*-5-гидрогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (270 мг, 1,19 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (10 мл). Добавляли гидрид натрия (95,2 мг, 60% в минеральном масле, 2,38 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. Добавляли 1-(бромметил)-2-хлорбензол (291 мг, 1,42 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 380 мг (выход 91%) *трет*-бутил-*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 352 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола



[00339] В колбу помещали *трет*-бутил-*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (380 мг, 1,08 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 450 мг *транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 252 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение *трет*-бутил-1-(*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



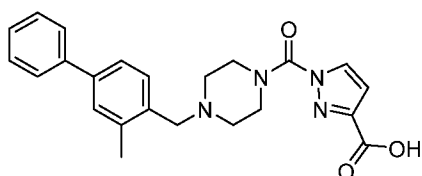
[00340] В колбу помещали *транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол (260 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.), 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (448 мг, 1,34 ммоль, 1,30 экв.), триэтиламин (314 мг, 3,10 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 340 мг (выход 74%) *трет*-бутил-1-(*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 446 [M+H]⁺.

Стадия 10: получение 1-(*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

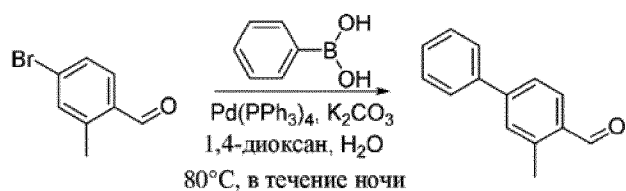


[00341] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (210 мг, 0,470 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5, с получением 66,2 мг (выход 36%) 1-(*транс*-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,14 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23 - 4,29 (m, 1H), 3,40 - 4,20 (m, 4H), 2,92 (br, 2H), 2,10 - 2,16 (m, 2H), 1,76 - 1,84 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 412 [M+Na]⁺.

Пример 16: 1-(4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота



Стадия 1: получение 3-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида



[00342] В колбу помещали 4-бром-2-метилбензальдегид (5,00 г, 25,1 ммоль, 1,00 экв.), фенолбороновую кислоту (3,98 г, 32,6 ммоль, 1,30 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (2,90 г, 2,51 ммоль, 0,10 экв.), карбонат калия (10,4 г, 75,3 ммоль, 3,00 экв.), 1,4-диоксан (200 мл) и воду (40 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и затем гасили с помощью воды (250 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 250 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 4,79 г (выход 97%) 3-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегида в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 197 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата



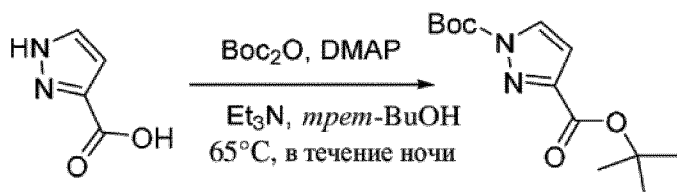
[00343] В колбу помещали 3-метил-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (0,700 г, 3,57 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,797 г, 4,28 ммоль, 1,20 экв.) и DCM (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,27 г, 10,7 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,00 г (выход 76%) *трет*-бутил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 367 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 1-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазина



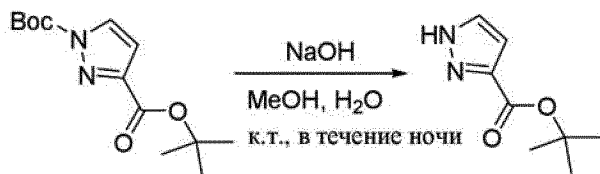
[00344] В колбу помещали *трет*-бутил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,820 ммоль, 1,00 экв.), DCM (8 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 218 мг 1-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазина (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 267 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



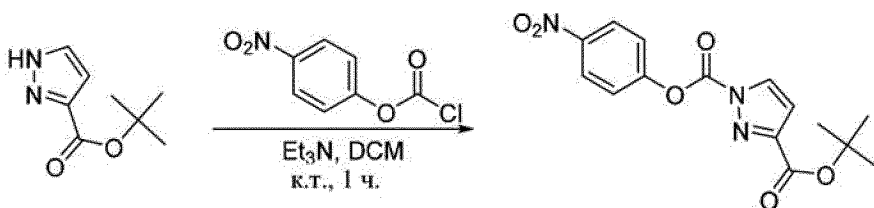
[00345] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.), *трет*-бутанол (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00346] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

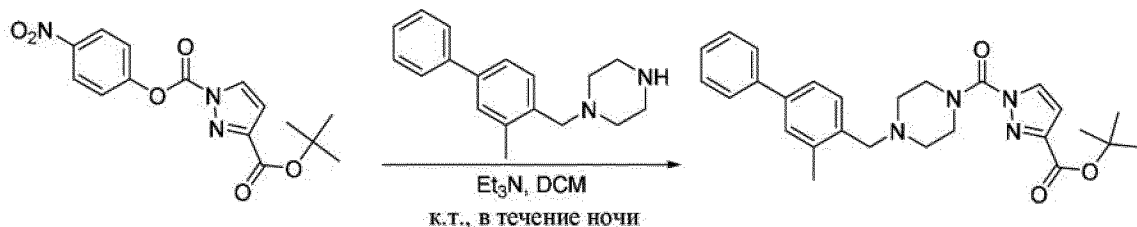
Стадия 6: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00347] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (3,61 г,

35,7 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (20 мл), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 4,50 г 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-1-(4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



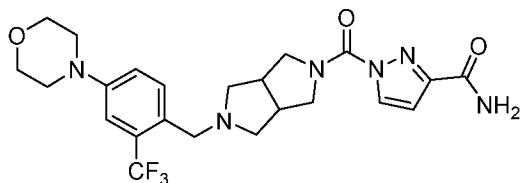
[00348] В колбу помещали 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (218 мг, 0,820 ммоль, 1,00 экв.), 1-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин (410 мг, 1,23 ммоль, 1,50 экв.), DCM (5 мл) и триэтиламин (331 мг, 3,27 ммоль, 4,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 200 мг (выход 53%) *трет*-бутил-1-(4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 461 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 1-(4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

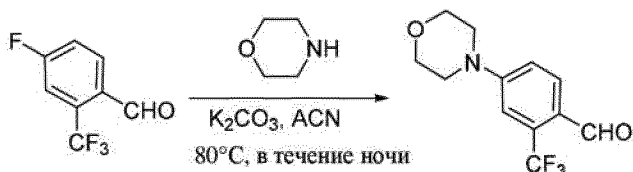


[00349] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 87,1 мг (выход 50%) 1-(4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,12 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,29 - 7,46 (m, 6H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 3,97 (br, 4H), 3,74 (s, 2H), 2,76 (br, 4H), 2,48 (s, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 405 [M+H]⁺.

Пример 17: 1-(5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид

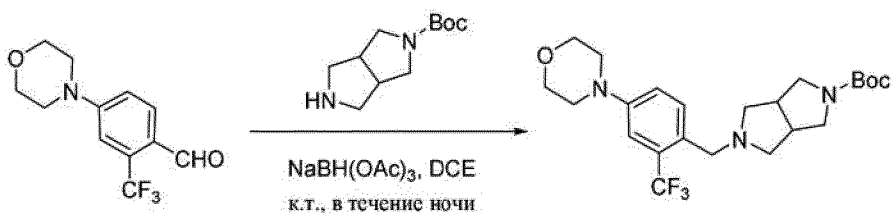


Стадия 1: получение 4-морфолино-2-(трифторметил)бензальдегида



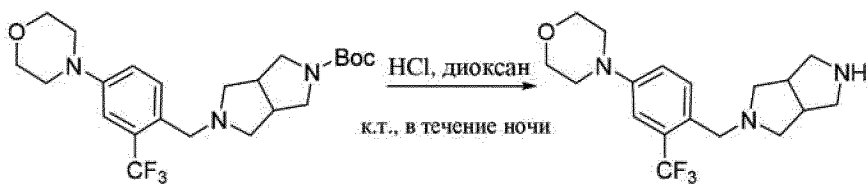
[00350] В колбу помещали ACN (100 мл), морфолин (4,50 г, 51,7 ммоль, 1,00 экв.), 4-фтор-2-(трифторметил)бензальдегид (10,0 г, 51,7 ммоль, 1,00 экв.) и карбонат калия (14,0 г, 101 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (150 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 10,0 г (выход 75%) 4-морфолино-2-(трифторметил)бензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 260 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение трет-бутил-5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата



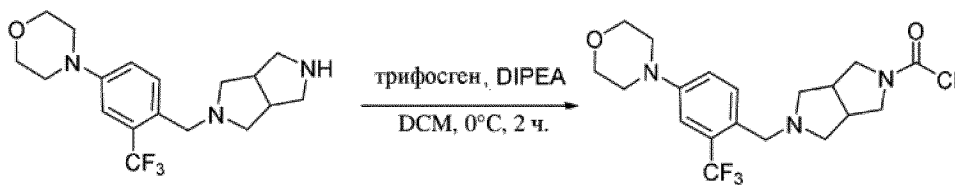
[00351] В колбу помещали 4-морфолино-2-(трифторметил)бензальдегид (5,00 г, 19,3 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат (4,10 г, 19,3 ммоль, 1,00 экв.) и DCE (100 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,20 г, 38,7 ммоль, 2,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 6,00 г (выход 68%) трет-бутил-5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 456 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 4-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)морфолина



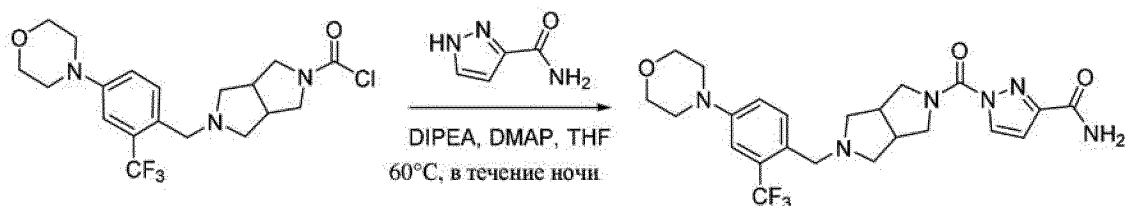
[00352] В колбу помещали *трет*-бутил-5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (6,00 г, 13,2 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (100 мл) и концентрированную HCl (20 мл), как описано в примере 2, стадия 4, с получением 4,00 г 4-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)морфолина (неочищенного) в виде розового твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 356 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбонилхлорида



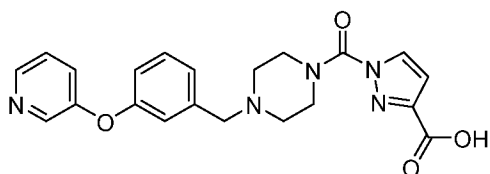
[00353] В колбу помещали 4-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)морфолин (1,00 г, 2,81 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и трифосген (0,335 г, 1,14 ммоль, 0,40 экв.). По каплям добавляли DIPEA (1,09 г, 8,45 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (5 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 1,12 г 5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбонилхлорида (неочищенного) в виде желтого масла.

Стадия 5: получение 1-(5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксиамида

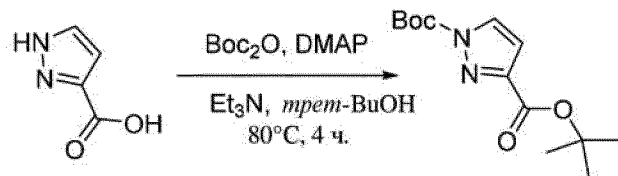


[00354] Загружали 5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбонилхлорид (235 мг, 0,560 ммоль, 1,00 экв.), 1H-пиразол-3-карбоксамид (62,0 мг, 0,560 ммоль, 1,00 экв.), DIPEA (147 мг, 1,14 ммоль, 2,00 экв.), DMAP (14,0 мг, 0,110 ммоль, 0,20 экв.) и THF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 35,8 мг (выход 13%) 1-(5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,30 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 6,80 - 7,20 (m, 3H), 6,60 - 6,80 (brm 1H), 5,56 - 5,70 (br, 1H), 4,00 - 4,30 (m, 2H), 3,60 - 3,90 (m, 8H), 3,18 - 2,26 (m, 4H), 2,80 - 3,00 (m, 2H), 2,50 - 2,76 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 493 [M+H]⁺.

Пример 18: 1-(4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

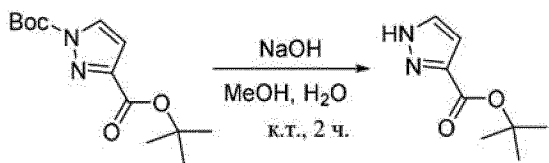


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00355] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.), трет-бутанол (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

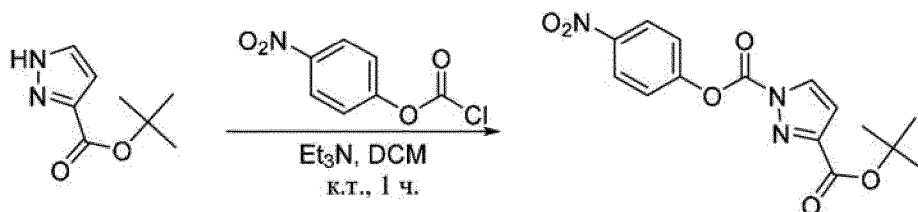
Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00356] В колбу помещали 1,3-ди-трет-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH

(240 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



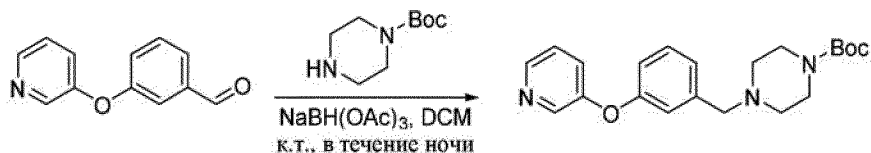
[00357] В колбу помещали *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформиат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (20 мл), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 3,90 г 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 3-(пиридин-3-илокси)бензальдегида



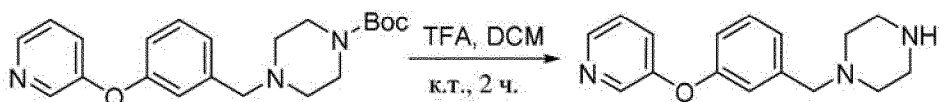
[00358] В колбу помещали 3-йодбензальдегид (0,928 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), иодид меди(I) (0,152 г, 0,800 ммоль, 0,20 экв.), L-пролин (0,184 г, 1,60 ммоль, 0,40 экв.), карбонат цезия (3,91 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.), пиридин-3-ол (0,570 г, 6,00 ммоль, 1,50 экв.) и DMF (15 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C и затем гасили с помощью воды (15 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,160 г (выход 20%) 3-(пиридин-3-ил-окси)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 200 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



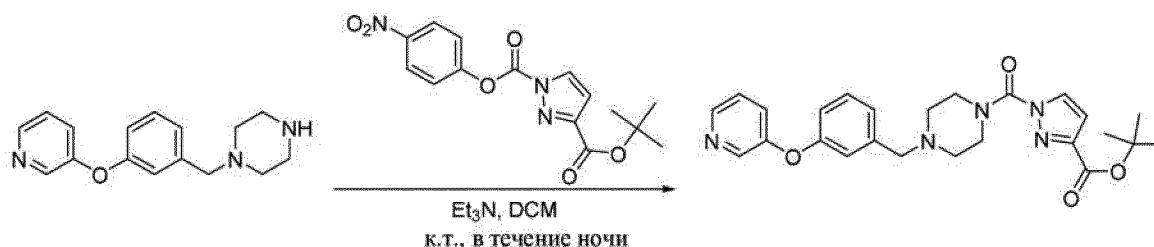
[00359] В колбу помещали 3-(пиридин-3-илокси)бензальдегид (160 мг, 0,800 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (179 мг, 0,960 ммоль, 1,20 экв.) и DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (678 мг, 3,20 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 270 мг (выход 91%) *трет*-бутил-4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде коричневого масла.

Стадия 6: получение 1-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазина



[00360] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (270 мг, 0,730 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5 с получением 197 мг 1-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазина (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 270 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-1-(4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



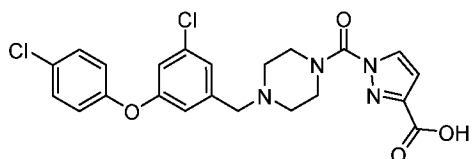
[00361] В колбу помещали 1-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин (197 мг, 0,730 ммоль, 1,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (340 мг, 1,02 ммоль, 1,40 экв.), DCM (15 мл) и триэтиламин (222 мг, 2,19 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 200 мг (выход 59%) *трет*-бутил-1-(4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 464 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 1-(4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

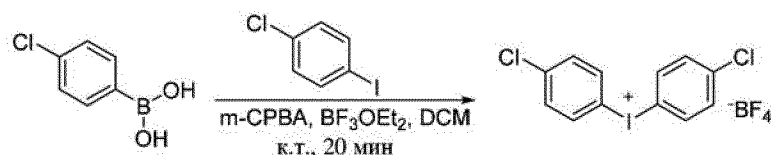


[00362] В колбу помещали *tert*-бутил-1-(4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (200 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 17,9 мг (выход 10%) 1-(4-(3-(пиридин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,28 - 8,30 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 3H), 7,20 - 7,22 (m, 1H), 7,11 - 7,12 (m, 1H), 6,96 - 7,00 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,57 - 2,60 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19: 1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

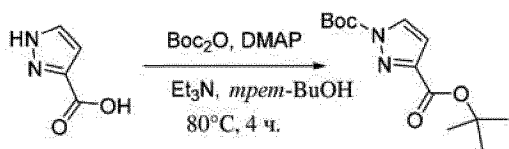


Стадия 1: получение бис(4-хлорфенил)йодоний-тетрафторбората



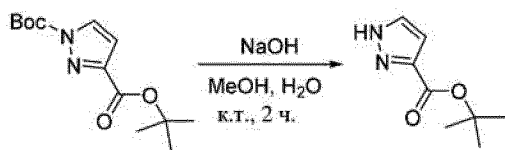
[00363] В колбу помещали *m*-хлорпероксибензойную кислоту (1,60 г, 9,27 ммоль, 1,10 экв.), DCM (10 мл), комплекс простого эфира трифторида бора (3,58 г, 25,2 ммоль, 3,00 экв.) и 1-хлор-4-йодбензол (2,00 г, 8,39 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли (4-хлорфенил)бороновую кислоту (1,44 г, 9,22 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок с получением 3,00 г (выход 78%) бис(4-хлорфенил)йодоний-тетрафторбората в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 349 $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$.

Стадия 2: получение ди-*tert*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



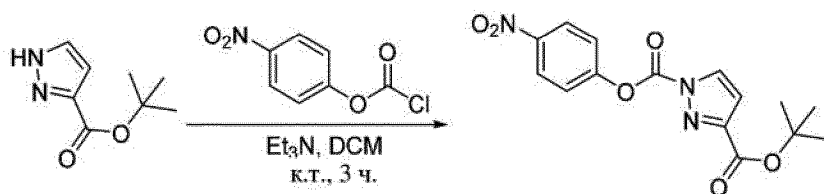
[00364] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-трет-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.), трет-бутанол (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-трет-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 269 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00365] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



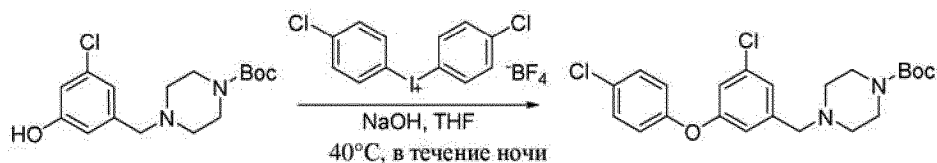
[00366] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (208 мг, 1,24 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), 4-нитрофенилхлорформиат (264 мг, 1,30 ммоль, 1,05 экв.) и триэтиламин (378 мг, 3,72 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 450 мг 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 334 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-гидроксibenзил)пиперазин-1-карбоксилата



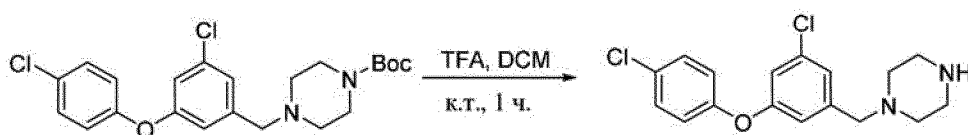
[00367] В колбу помещали 3-хлор-5-гидроксibenзальдегид (300 мг, 1,92 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (536 мг, 2,88 ммоль, 1,50 экв.) и триэтиламин (582 мг, 5,76 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,21 г, 5,76 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 460 мг (73% выход) *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-гидроксibenзил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 327 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата



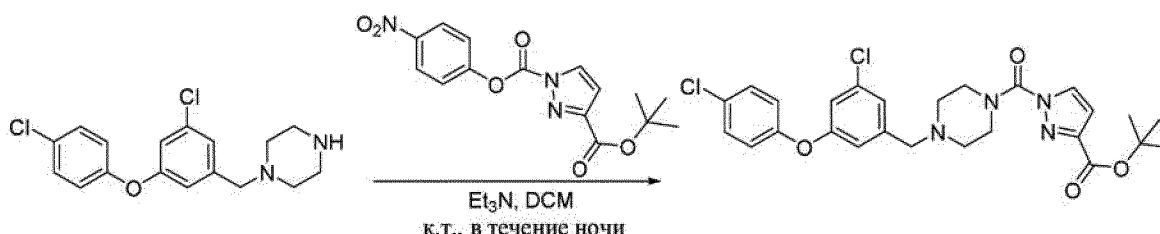
[00368] В 50-мл круглодонную колбу загружали *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-гидроксibenзил)пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,920 ммоль, 1,00 экв.), THF (10 мл) и NaOH (40,4 мг, 1,01 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин. при 0°C. Затем добавляли бис(4-хлорфенил)йоданийтетрафторборат (440 мг, 1,01 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 100 мг (выход 25%) *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 437 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазина



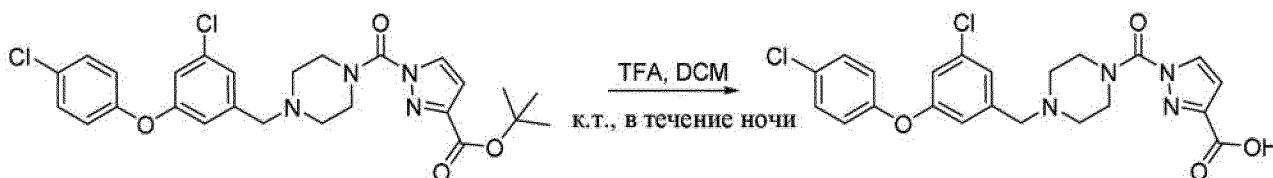
[00369] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,229 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 80,0 мг 1-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазина (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 337 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *трет*-бутил-1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00370] В колбу помещали 1-[[3-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил]метил]пиперазин (80,0 мг, 0,238 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (159 мг, 0,476 ммоль, 2,00 экв.) и триэтиламин (72,1 мг, 0,714 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением 100 мг (выход 79%) *трет*-бутил-1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 531 [M+H]⁺.

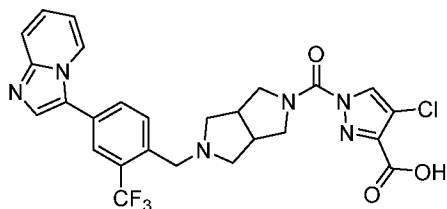
Стадия 9: получение 1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



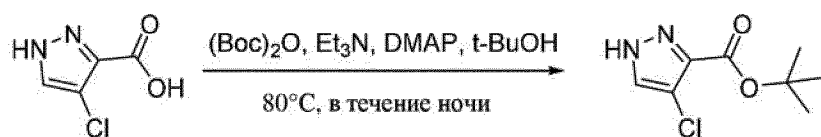
[00371] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (70,0 мг, 0,132 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл). Значение pH раствора довели до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 15,4 мг (выход 25%) 1-(4-(3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,14 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,35

- 7,43 (m, 2H), 7,19 (br, 1H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,57 - 2,67 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 475 $[M+H]^+$.

Пример 20: **4-хлор-1-(5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота**

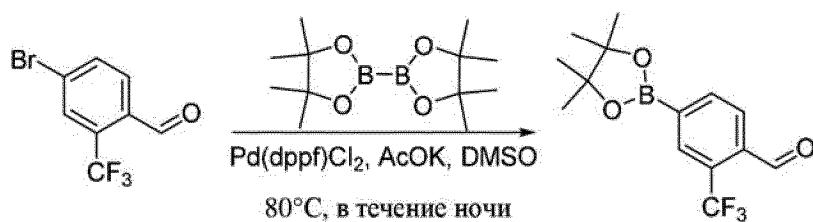


Стадия 1: получение *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00372] В колбу помещали 4-хлор-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (2,00 г, 13,6 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (11,9 г, 54,5 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (332 мг, 2,72 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (4,12 г, 40,8 ммоль, 3,00 экв.), *трет*-BuOH (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали с получением 260 мг (выход 9%) *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 203 $[M+H]^+$.

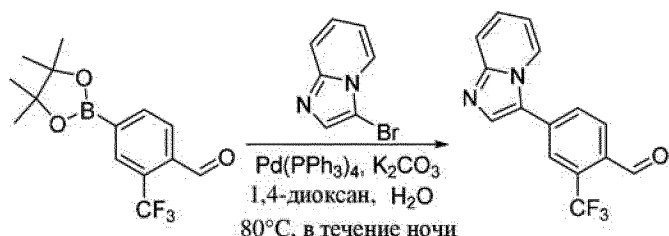
Стадия 2: получение 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида



[00373] В колбу помещали 4-бром-2-(трифторметил)бензальдегид (2,00 г, 7,90 ммоль, 1,00 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (578 мг, 0,790 ммоль, 0,10 экв.), ацетат калия (2,32 г, 23,7 ммоль, 3,00 экв.), DMSO (30 мл), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,40 г, 9,45 ммоль, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 30 мл), высушивали над

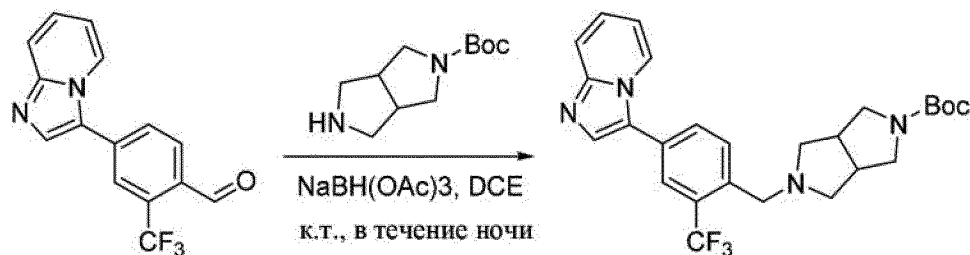
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 2,00 г (выход 84%) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 301 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида



[00374] В колбу помещали 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензальдегид (900 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), 3-бромимидазо[1,2-а]пиридин (886 мг, 4,50 ммоль, 1,50 экв.), тетракис(трифенилфосфин)палладий (173 мг, 0,151 ммоль, 0,05 экв.), карбонат калия (1,24 г, 8,97 ммоль, 3,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 740 мг (выход 85%) 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 291 [M+H]⁺.

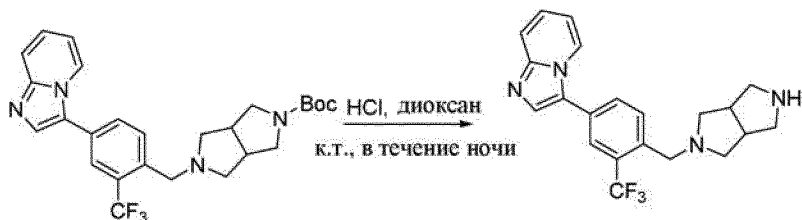
Стадия 4: получение *трет*-бутил-5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00375] В колбу помещали 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензальдегид (290 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), DCE (5 мл) и *трет*-бутил-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат (233 мг, 1,10 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (636 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали с получением

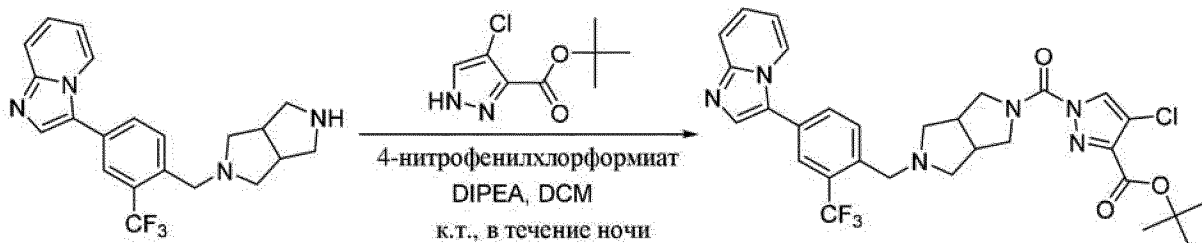
430 мг (выход 88%) *трет*-бутил-5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 487 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 3-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина



[00376] В колбу помещали *трет*-бутил-5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (430 мг, 0,881 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (6 мл) и концентрированную HCl (1 мл), как описано в примере 2, стадия 4. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 341 мг 3-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридина (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 387 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-4-хлор-1-(5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата

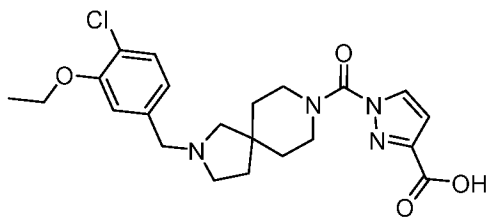


[00377] В колбу помещали 4-нитрофенилхлорформиат (212 мг, 1,05 ммоль, 1,20 экв.), *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилат (212 мг, 1,05 ммоль, 1,20 экв.) и DCM (5 мл). Добавляли DIPEA (340 мг, 2,64 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли 3-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин (340 мг, 0,881 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 274 мг (выход 51%) *трет*-бутил-4-хлор-1-(5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-

Стадия 7: получение 4-хлор-1-(5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты



Пример 21: 1-(2-(4-хлор-3-этоксипенил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

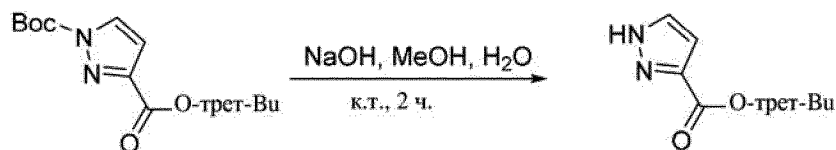
O=C(O)c1c[nH]cn1>>CCOC(=O)c1c[nH]cn1

Reaction scheme showing the conversion of 1H-pyrazole-3-carboxylic acid to 1H-pyrazole-3-carboxylic acid tert-butyl ester using (Boc)₂O, DMAP, Et₃N, and tper-BuOH at 80°C for 2 hours.

- 193 -

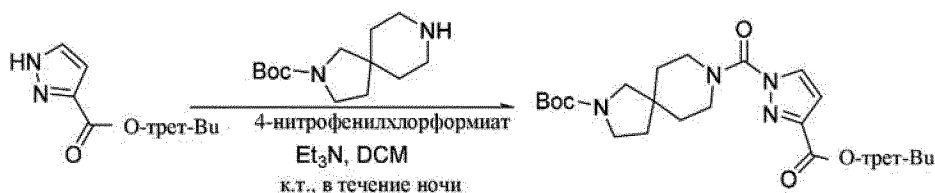
примере 1, стадия 1, с получением 62,5 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 269 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



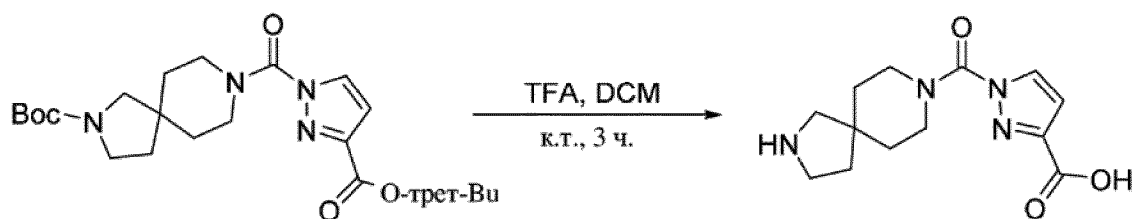
[00380] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (62,5 г, 233 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (240 мл), воду (80 мл) и гидроксид натрия (14,0 г, 350 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 16,2 г (выход 41%) *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата



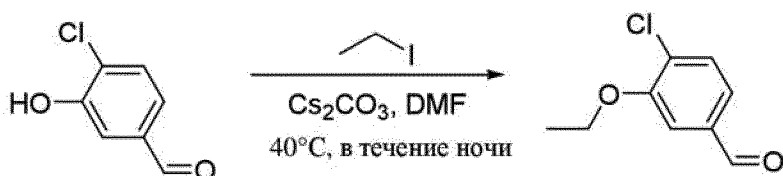
[00381] В колбу помещали *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (2,52 г, 15,0 ммоль, 1,50 экв.), 4-нитрофенилхлорформиат (3,02 г, 15,0 ммоль, 1,50 экв.), DCM (50 мл) и триэтиламин (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (2,40 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 4,16 г (выход 96%) *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 435 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты



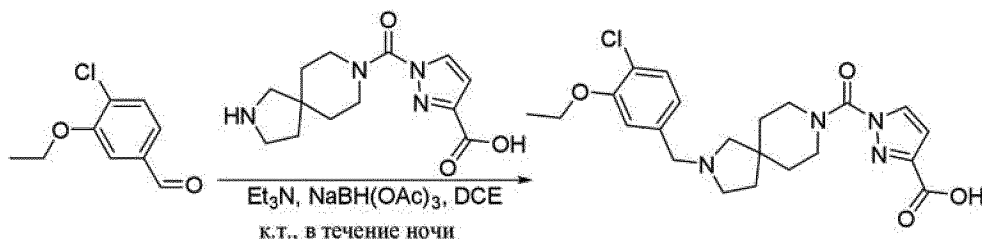
[00382] В колбу помещали *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (1740 мг, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1116 мг 1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 279 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 4-хлор-3-этоксипензальдегида



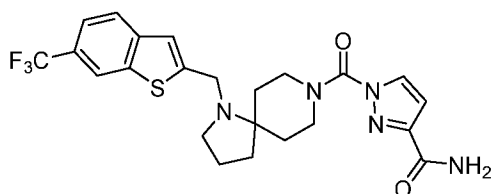
[00383] В колбу помещали 4-хлор-3-гидроксибензальдегид (785 мг, 5,01 ммоль, 1,00 экв.), DMF (10 мл), йодэтан (1560 мг, 10,0 ммоль, 2,00 экв.) и карбонат цезия (4890 мг, 15,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C и гасили с помощью воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 710 мг (выход 77%) 4-хлор-3-этоксипензальдегида в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,94 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,20 (m, 2H), 1,51 (t, *J* = 6,9 Гц, 3H).

Стадия 6: получение 1-(2-(4-хлор-3-этоксипензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

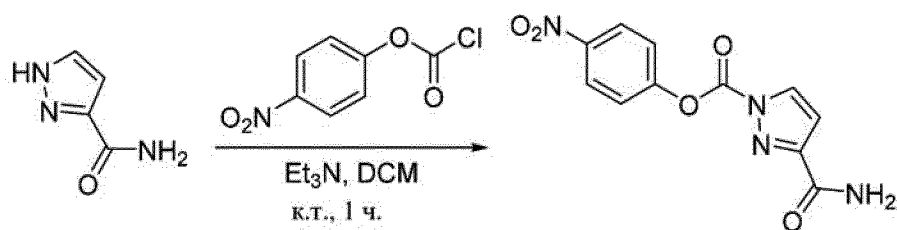


[00384] В колбу помещали 4-хлор-3-этоксипензальдегид (92,5 мг, 0,501 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (10 мл), 1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (278 мг, 1,00 ммоль, 2,00 экв.) и триэтиламин (152 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (318 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (10 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Неочищенный продукт (500 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 92,9 мг (выход 41%) 1-(2-(4-хлор-3-этоксипензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 2H), 3,86 - 3,69 (m, 4H), 3,44 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,07 (t, $J = 4,2$ Гц, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 4H), 1,41 (t, $J = 6,9$ Гц, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22: 1-(1-((6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид

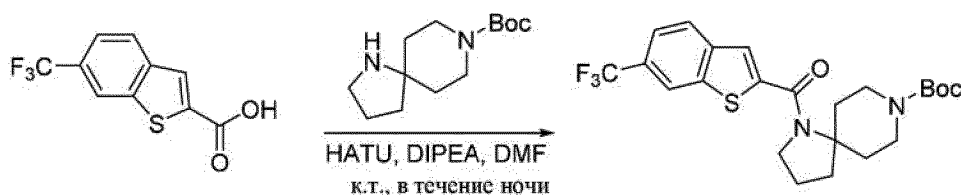


Стадия 1: получение 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилата



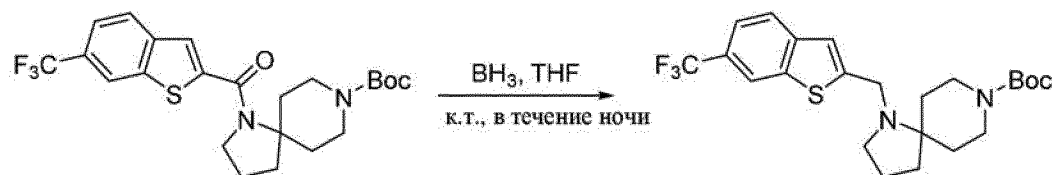
[00385] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоксамид (73,4 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформат (159 мг, 0,790 ммоль, 1,20 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (200 мг, 1,98 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 182 мг 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1-(6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



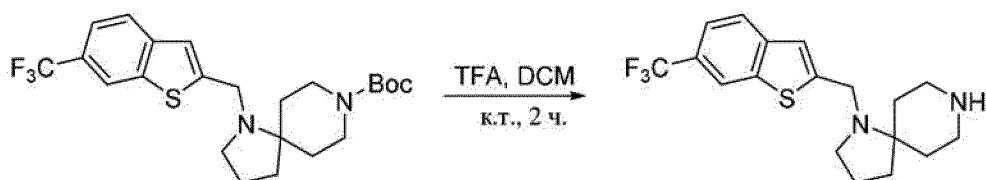
[00386] В колбу помещали 6-(трифторметил)-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (0,492 г, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,720 г, 3,00 ммоль, 1,50 экв.), DMF (10 мл), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уроний (1,52 г, 4,00 ммоль, 2,00 экв.) и DIPEA (0,774 г, 6,00 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 14, стадия 7. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 800 мг (выход 85%) *трет*-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 469 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



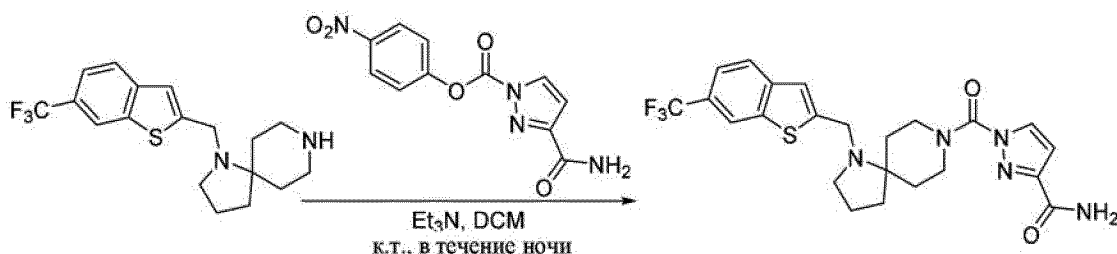
[00387] В колбу помещали *трет*-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (300 мг, 0,640 ммоль, 1,00 экв.), THF (3 мл) и боран (1 М в растворе THF, 2,56 мл, 2,56 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли MeOH (20 мл) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 200 мг (выход 69%) *трет*-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 455 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана



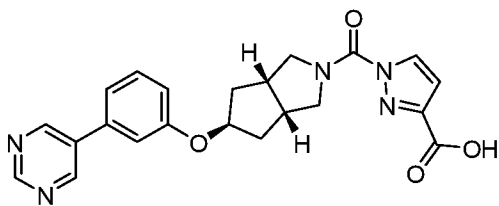
[00388] В колбу помещали *tert*-бутил-1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 156 мг 1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-diazаспиро[4.5]декана (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 355 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 1-(1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида

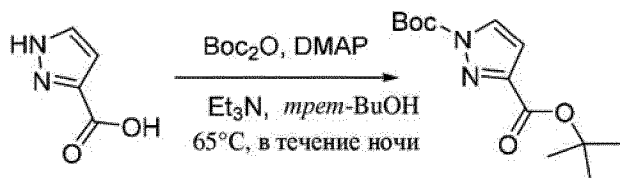


[00389] В колбу помещали 1-((6-(трифторметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил)метил)-1,8-diazаспиро[4.5]декан (156 мг, 0,440 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилат (182 мг, 0,660 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (133 мг, 1,32 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 80,6 мг (37% выход) 1-[(1-[[6-(трифторметил)-1-бензотиофен-2-ил]метил]-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-ил)карбонил]-1H-пиразол-3-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,47 (br, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,15 (t, *J* = 12,9 Гц, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,01 - 1,78 (m, 6H), 1,62 - 1,57 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 492 [M+H]⁺.

Пример 23: 1-(*транс*-5-(3-(пиримидин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[*c*]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

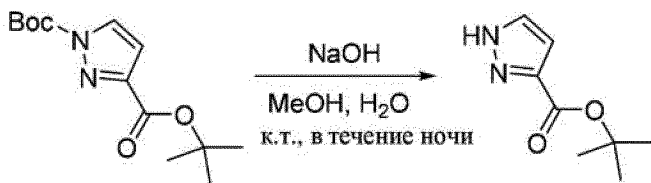


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



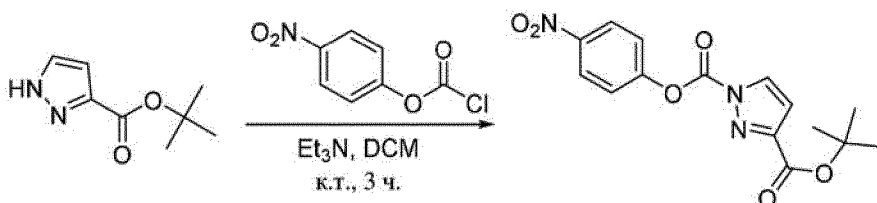
[00390] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00391] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), гидроксид натрия (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

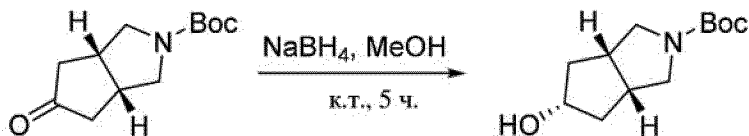
Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00392] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C как описано в примере 4,

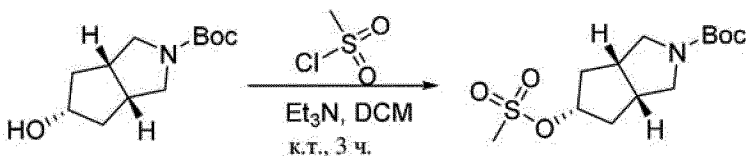
стадия 3, с получением 3,33 г 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пирразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



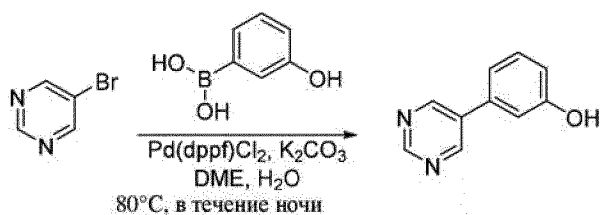
[00393] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,6a*S*)-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл) и боргидрид натрия (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли с помощью воды (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 4, с получением 3,01 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



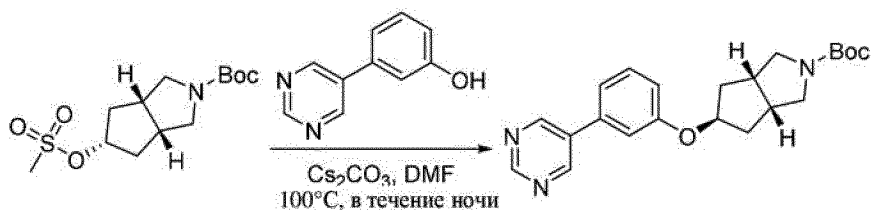
[00394] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (1,34 г, 13,2 ммоль, 3,00 экв.). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,608 г, 5,28 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C, как описано в примере 11, стадия 3, с получением 1,34 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 306 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение 3-(пиримидин-5-ил)фенола



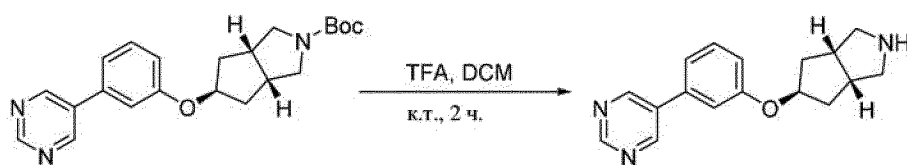
[00395] В сосуд помещали 5-бромпиридин (1,58 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), (3-гидроксифенил)бороновую кислоту (2,07 г, 15,0 ммоль, 1,50 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (0,731 г, 1,00 ммоль, 0,10 экв.), карбонат калия (4,14 г, 30,0 ммоль, 3,00 экв.), диметилловый эфир этиленгликоля (16 мл) и воду (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля (1/1) с получением 1,27 г (выход 74%) 3-(пиридин-5-ил)фенола в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 173 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиридин-5-ил)феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



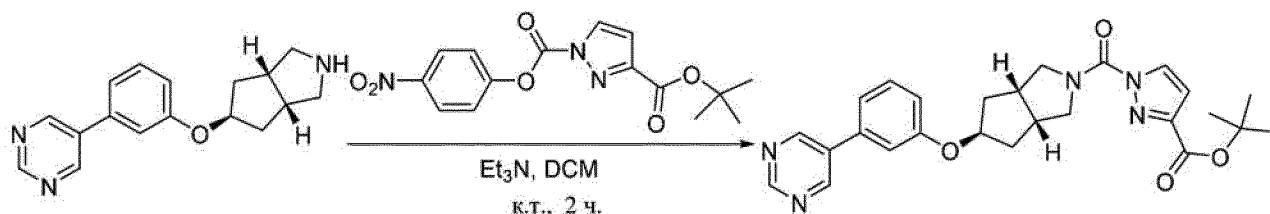
[00396] В сосуд помещали 3-(пиридин-5-ил)фенол (206 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(метансульфонилокси)-октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоксилат (366 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (782 мг, 2,40 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 13, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 320 мг (выход 70%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиридин-5-ил)феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 382 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиридин-5-ил)феноксигексагидроциклопента[с]пиррола



[00397] B сосуд помещали *трет*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-(3-(пиридин-5-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,520 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5, с получением 147 мг (3aR,5s,6aS)-5-(3-(пиридин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррола в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 282 $[M+H]^+$.

Стадия 9: получение *трет*-бутил-1-(*транс*-5-(3-(пиридин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пирозол-3-карбоксилата



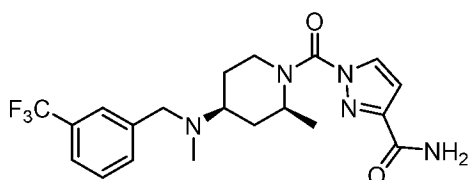
[00398] B сосуд помещали (3aR,5s,6aS)-5-(3-(пиридин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол (147 мг, 0,520 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (263 мг, 2,60 ммоль, 5,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пирозол-1,3-дикарбоксилат (260 мг, 0,780 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 166 мг (выход 67%) *трет*-бутил-1-(*транс*-5-(3-(пиридин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пирозол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 476 $[M+H]^+$.

Стадия 10: получение 1-(*транс*-5-(3-(пиридин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пирозол-3-карбоновой кислоты

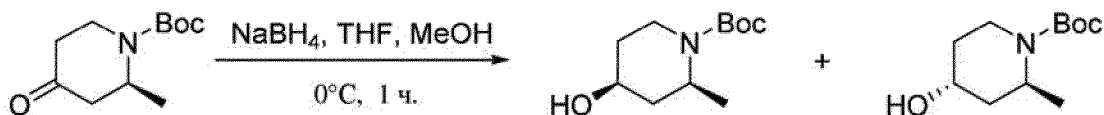


[00399] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (166 мг, 0,350 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 82,1 мг (выход 56%) 1-(*транс*-5-(3-(пиримидин-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР: (300 МГц, MeOH-*d*₄) δ 9,14 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,17 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 4,35 - 3,51 (m, 4H), 3,08 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 420 [M+H]⁺.

Пример 24: 1-((2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид

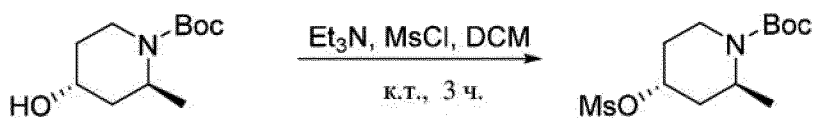


Стадия 1: получение *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата



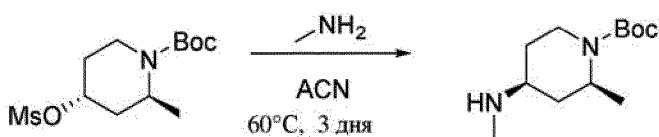
[00400] В колбу помещали *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 46,9 ммоль, 1,00 экв.) и THF (36 мл). По каплям добавляли боргидрид натрия (1,07 г, 28,2 ммоль, 0,60 экв.) и MeOH (12 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 15, стадия 4. Неочищенный продукт (11,0 г) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 4,90 г (выход 49%) *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (LCMS (ESI, масса/заряд): 216 [M+H]⁺) и 4,10 г (выход 41%) *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета LCMS (ESI, масса/заряд): 216 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-2-метил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



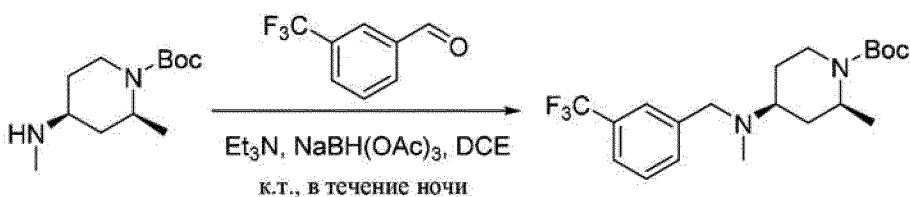
[00401] В колбу помещали *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (600 мг, 2,79 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и триэтиламин (845 мг, 8,35 ммоль, 3,00 экв.). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (417 мг, 3,63 ммоль, 1,30 экв.) при 0°C, как описано в примере 11, стадия 3, с получением 817 мг *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-2-метил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 294 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



[00402] В колбу помещали *трет*-бутил-(2*S*,4*R*)-4-(метансульфонилокси)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (817 мг, 2,78 ммоль, 1,00 экв.), ACN (10 мл) и метиламин (2,2 мл, 27,8 ммоль, 10,0 экв., 40% в воде). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 60°C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 420 мг (выход 66%) *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 229 [M+H]⁺.

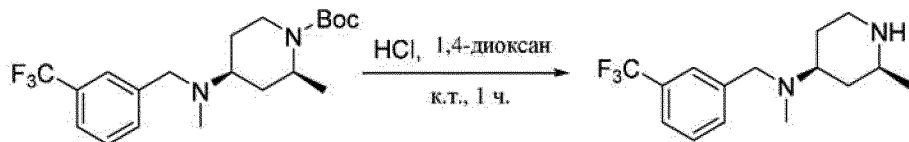
Стадия 4: получение *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



[00403] В колбу помещали 3-(трифторметил)бензальдегид (264 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (380 мг, 1,66 ммоль, 1,10 экв.), DCE (10 мл) и триэтиламин (460 мг, 4,55 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (967 мг, 4,56 ммоль, 3,00 экв.), как описано в примере 2, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 400 мг (выход 68%) *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 374 [M+H]⁺.

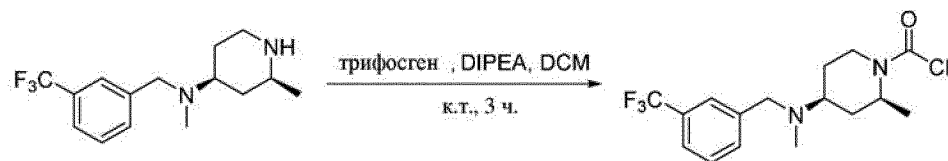
(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 387 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение (2S,4S)-N,2-диметил-N-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин



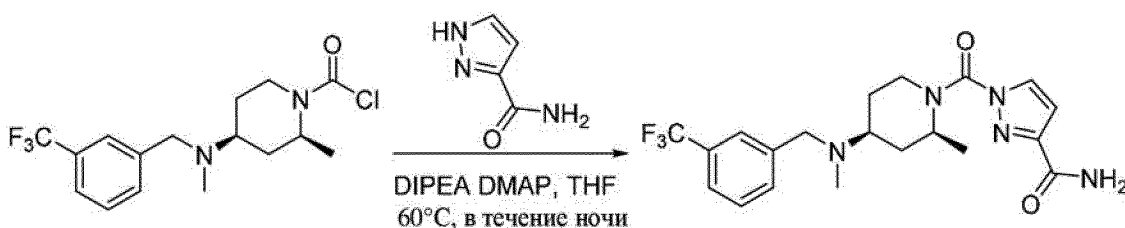
[00404] В колбу помещали *tert*-бутил-(2S,4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 296 мг (2S,4S)-N,2-диметил-N-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 287 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение (2S,4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорида



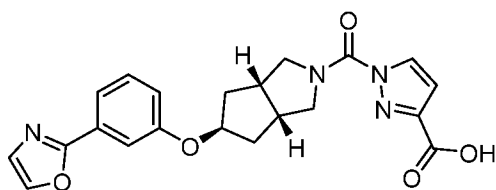
[00405] В колбу помещали (2S,4S)-N,2-диметил-N-(3-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин (296 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и трифосген (154 мг, 0,520 ммоль, 0,50 экв.) в атмосфере азота. По каплям добавляли DIPEA (402 мг, 3,12 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 362 мг (2S,4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорида (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 349 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-((2S,4S)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксиамида

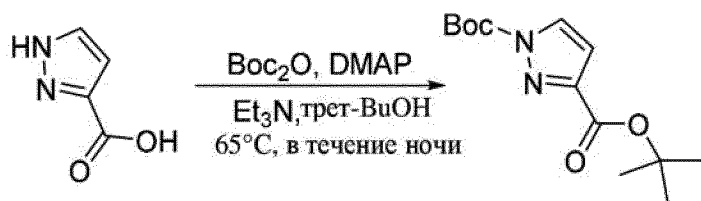


[00406] В колбу помещали (2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорид (181 мг, 0,520 ммоль, 1,00 экв.), 1Н-пиразол-3-карбоксамид (86,6 мг, 0,780 ммоль, 1,50 экв.), THF (10 мл), DMAP (12,7 мг, 0,104 ммоль, 0,20 экв.) и DIPEA (201 мг, 1,56 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 54,6 мг (выход 25%) 1-((2*S*,4*S*)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид в виде полутвердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,61 (br, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,64 (br, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 2,82 (br, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H). LCMS (ESI, масса/заряд): 424 [M+H]⁺.

Пример 25: 1-(*транс*-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

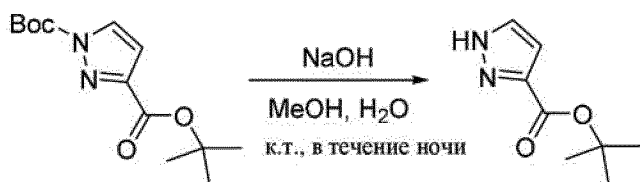


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



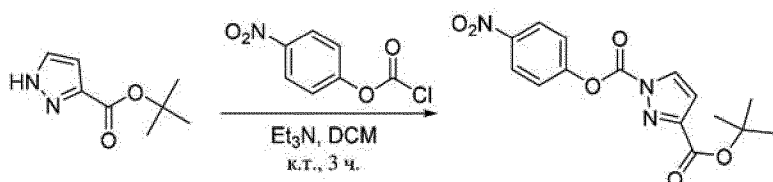
[00407] В колбу помещали 1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г (неочищенного) ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



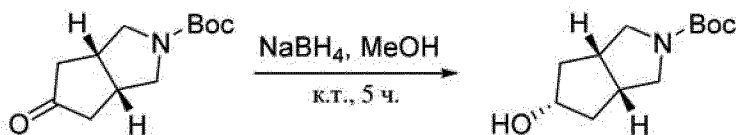
[00408] В колбу помещали ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), гидроксид натрия (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00409] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3, с получением 3,33 г 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета.

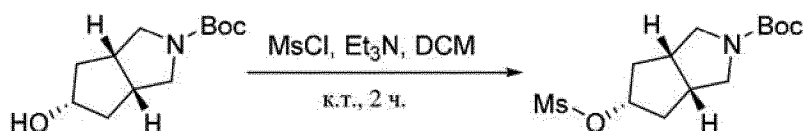
Стадия 4: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00410] В колбу помещали (3a*R*,6a*S*)-*трет*-бутил-5-оксо-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл) и боргидрид натрия (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 4, с получением 3,01 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-

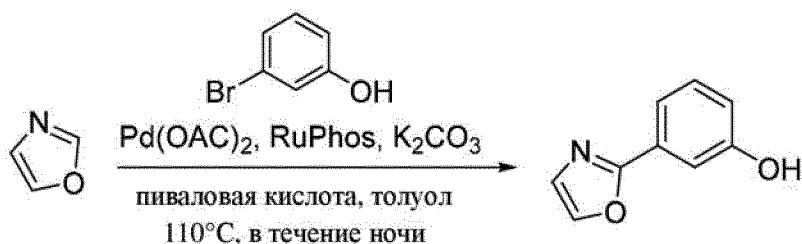
2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00411] В сосуд помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,881 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (267 мг, 2,64 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (15 мл). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (152 мг, 1,32 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 11, стадия 3, с получением 268 мг *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла.

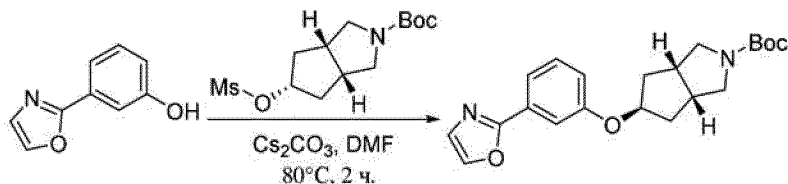
Стадия 6: получение 3-(оксазол-2-ил)фенола



[00412] В колбу помещали 1,3-оксазол (1,00 г, 14,5 ммоль, 1,00 экв.), 3-бромфенол (1,25 г, 7,25 ммоль, 0,50 экв.), карбонат калия (6,00 г, 43,5 ммоль, 3,00 экв.), пивалевую кислоту (0,592 г, 5,80 ммоль, 0,40 экв.) и толуол (100 мл). Добавляли ацетат палладия(II) (0,326 г, 1,45 ммоль, 0,10 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (1,35 г, 2,90 ммоль, 0,20 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Смесь гасили с помощью воды (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 30мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с

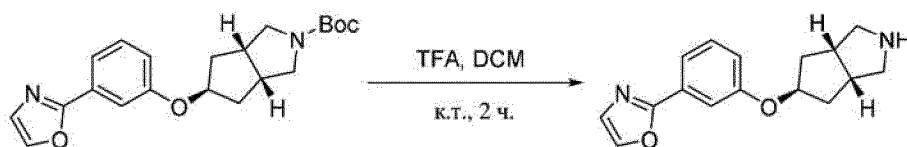
получением 0,220 г (выход 9%) 3-(оксазол-2-ил)фенола в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 162 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



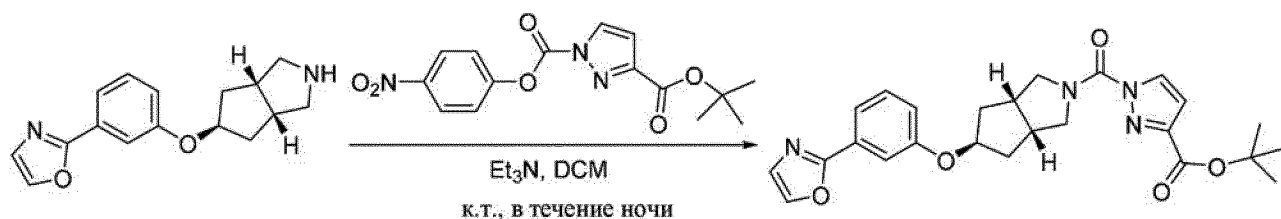
[00413] В сосуд помещали 3-(оксазол-2-ил)фенол (142 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (860 мг, 2,63 ммоль, 3,00 экв.), *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (268 мг, 0,881 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Смесь гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 13, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 105 мг (выход 32%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 371 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 2-(3-(((3*aR*,5*s*,6*aS*)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)окси)фенил)оксазола



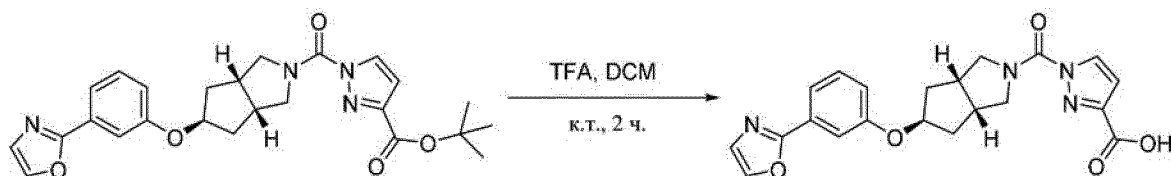
[00414] В сосуд помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (105 мг, 0,284 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (10 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 76,6 мг 2-(3-(((3*aR*,5*s*,6*aS*)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)окси)фенил)оксазола (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 271 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата



[00415] В сосуд помещали 2-(3-(((3aR,5s,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)окси)фенил)оксазол (76,6 мг, 0,284 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (115 мг, 1,14 ммоль, 4,00 экв.), 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (142 мг, 0,426 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 108 мг (выход 82%) *трет*-бутил-1-((3aR,5s,6aS)-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 465 [M+H]⁺.

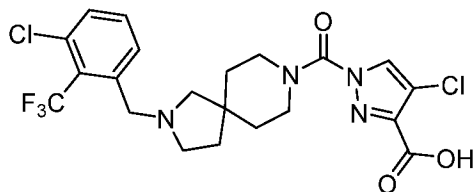
Стадия 10: получение 1-(*транс*-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



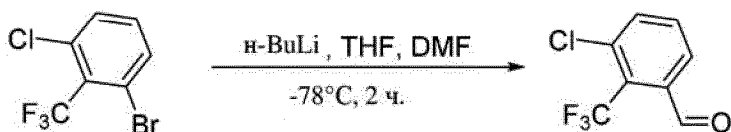
[00416] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-((3aR,5s,6aS)-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (108 мг, 0,232 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 71,0 мг (выход 75%) 1-(*транс*-5-(3-(оксазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР: (300 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,17 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,14 - 5,05 (m, 1H), 4,30 - 3,82 (br, 3H), 3,82 -

3,57 (br, 1H), 3,11 - 2,84 (br, 2H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,89 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 409 [M+H]⁺.

Пример 26: 4-хлор-1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

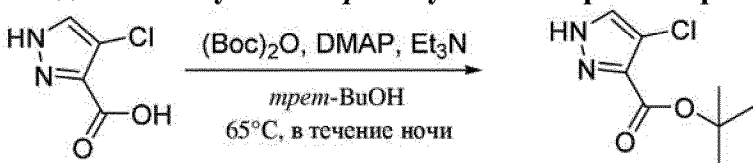


Стадия 1: получение 3-хлор-2-(трифторметил)бензальдегида



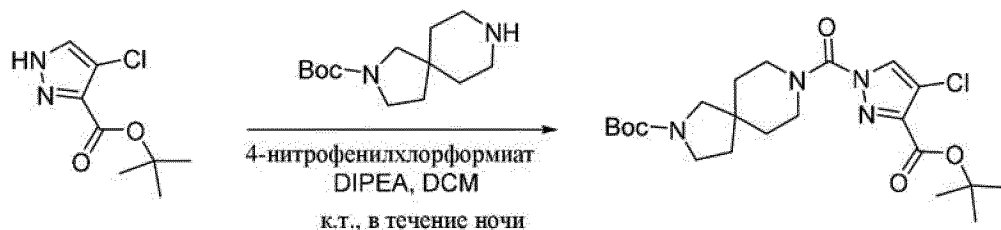
[00417] В колбу помещали 1-бром-3-хлор-2-(трифторметил)бензол (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.) и THF (20 мл) в атмосфере азота. По каплям добавляли *n*-бутиллитий (0,93 мл, 2,32 ммоль, 1,20 экв., 2,5 М в гексане) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при -78°C. Добавляли DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при -78°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 130 мг (выход 32%) 3-хлор-2-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 209 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00418] В колбу помещали 4-хлор-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (4,00 г, 27,4 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутанол (50 мл), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (21,5 г, 98,6 ммоль, 3,60 экв.), DMAP (468 мг, 3,83 ммоль, 0,14 экв.) и триэтиламин (8,30 г, 82,2 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 520 мг (выход 9%) *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 203 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-хлор-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата



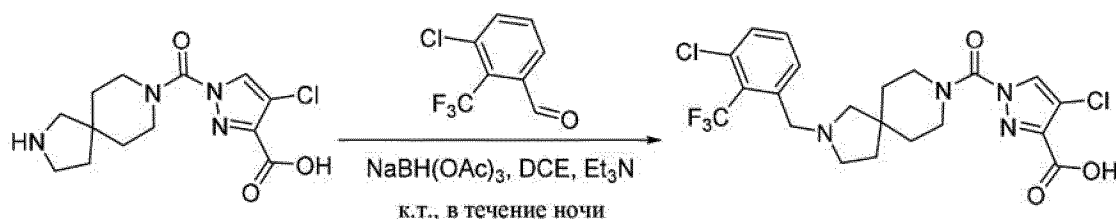
[00419] В колбу помещали *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилат (355 мг, 1,75 ммоль, 1,20 экв.), DCM (20 мл), 4-нитрофенилхлорформат (442 мг, 2,19 ммоль, 1,50 экв.) и DIPEA (565 мг, 4,38 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (350 мг, 1,46 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле с получением 650 мг (выход 95%) *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-хлор-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 469 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 4-хлор-1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



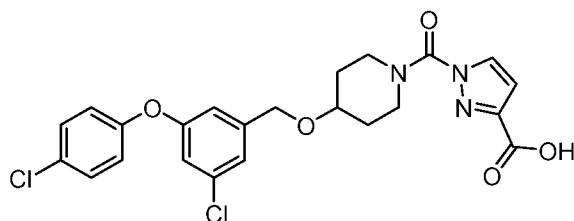
[00420] В колбу помещали *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-хлор-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (650 мг, 1,39 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5, с получением 433 мг 4-хлор-1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 313 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 4-хлор-1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

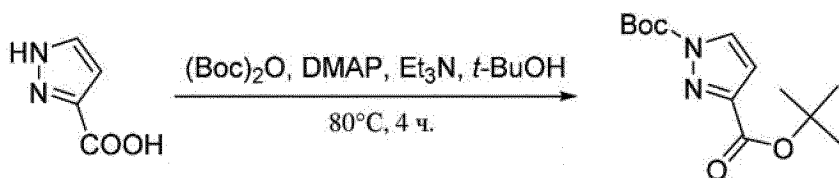


[00421] В колбу помещали 3-хлор-2-(трифторметил)бензальдегид (77,8 мг, 0,374 ммоль, 1,00 экв.), DCE (20 мл), 4-хлор-1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (140 мг, 0,449 ммоль, 1,20 экв.) и триэтиламин (113 мг, 1,12 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (238 мг, 1,12 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (20 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 10,8 мг (выход 6%) 4-хлор-1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,13 (s, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 4,26 (br, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 1,94 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27: 1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



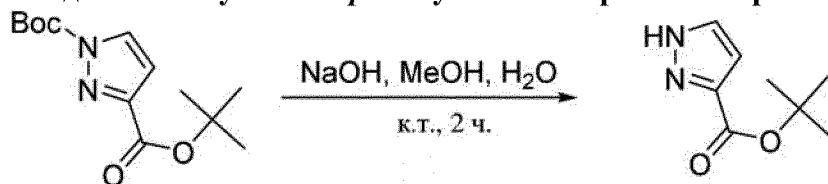
Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00422] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (10,0 г, 89,3 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (2,18 г, 17,9 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (27,1 г, 268 ммоль, 3,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (77,8 г, 357 ммоль, 4,00 экв.) и *трет*-бутанол (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при 80°C и гасили с помощью воды (50 мл), как описано

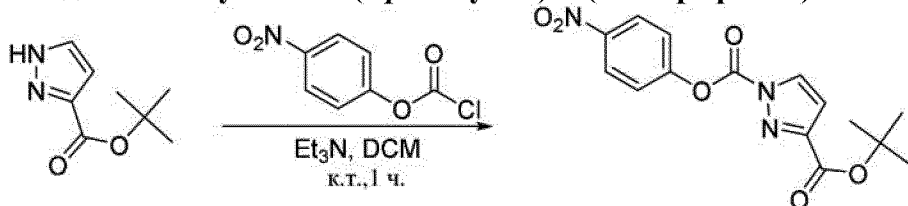
в примере 1, стадия 1, с получением 25,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде красного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 269 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



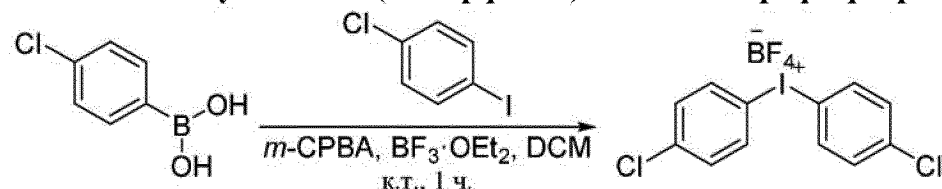
[00423] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (25,0 г, 93,3 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (5,60 г, 140 ммоль, 1,50 экв.), воду (80 мл) и MeOH (240 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 1, стадия 2. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 10,0 г (выход 64%) *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00424] В колбу помещали *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилат (2,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформиат (2,87 г, 14,2 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (3,61 г, 35,7 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,90 г 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 [M+H]⁺.

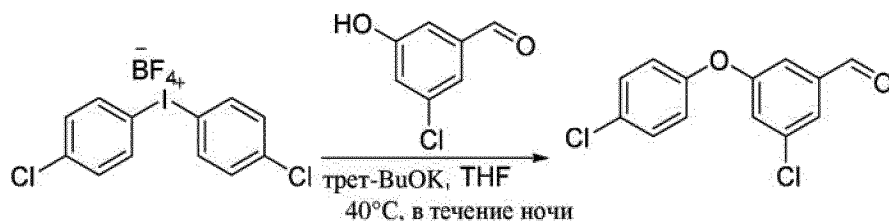
Стадия 4: получение бис(4-хлорфенил)йодоний-тетрафторбората



[00425] В колбу помещали *m*-CPBA (3,18 г, 18,4 ммоль, 1,10 экв.) и DCM (25 мл). Добавляли комплекс простого эфира трифторида бора (7,16 г, 50,4 ммоль, 3,00 экв.) и 1-хлор-4-йодбензол (4,00 г, 16,8 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Добавляли (4-хлорфенил)бороновую кислоту (2,89 г, 18,5 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C, как описано в примере 19, стадия 1. Полученный раствор перемешивали в

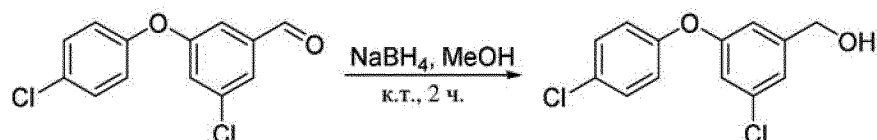
течение 0,5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали в порошок с этиловым эфиром с получением 5,50 г (выход 75%) бис(4-хлорфенил)йодоний-тетрафторбората в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 349 [M-BF₄]⁺.

Стадия 5: получение 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензальдегида



[00426] В колбу помещали *tert*-бутоксид калия (0,840 г, 7,50 ммоль, 1,50 экв.) и THF (20 мл). Добавляли 3-хлор-5-гидроксibenзальдегид (780 мг, 5,00 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли бис(4-хлорфенил)йодоний-тетрафторборат (2,62 г, 6,00 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 300 мг (выход 19%) 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензальдегида в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 267 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение (3-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)-MeOH



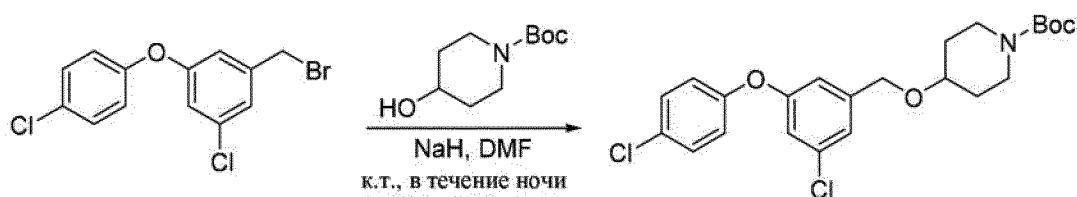
[00427] В колбу помещали 3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензальдегид (310 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (15 мл) и боргидрид натрия (129 мг, 3,41 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 15, стадия 4, с получением 303 мг (выход 97%) (3-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)-MeOH в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 269 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(бромметил)-3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензола



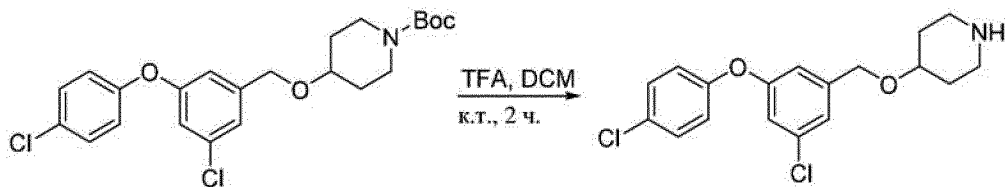
[00428] В колбу помещали (3-хлор-5-(4-хлорфенокси)фенил)-MeOH (303 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (15 мл). Добавляли трибромид фосфора (610 мг, 2,25 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг (выход 54%) 1-(бромметил)-3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензола в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 331 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *трет*-бутил-4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилата



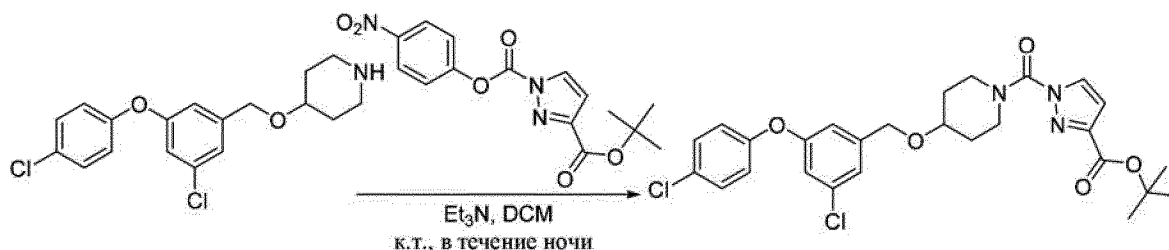
[00429] В колбу помещали *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (183 мг, 0,910 ммоль, 1,50 экв.) и DMF (5 мл). Добавляли гидрид натрия (72,8 мг, 60% в минеральном масле, 1,82 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли 1-(бромметил)-3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензол (200 мг, 0,606 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 15, стадия 7. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 150 мг (выход 55%) *трет*-бутил-4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 452 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение 4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидина



[00430] В колбу помещали *трет*-бутил-4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,330 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 117 мг 4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидина (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 352 [M+H]⁺.

Стадия 10: получение *трет*-бутил-1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата



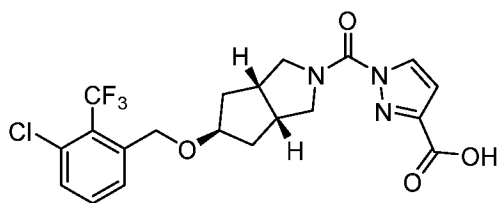
[00431] В колбу помещали 4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин (117 мг, 0,330 ммоль, 1,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (166 мг, 0,500 ммоль, 1,50 экв.), DCM (10 мл) и триэтиламин (100 мг, 0,990 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 160 мг (выход 88%) *трет*-бутил-1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 546 $[M+H]^+$.

Стадия 11: получение 1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты

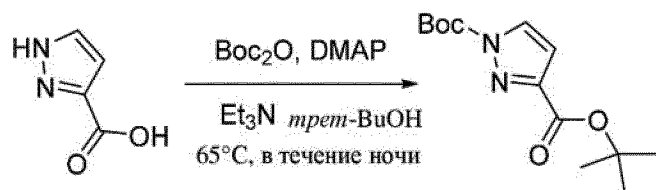


[00432] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (160 мг, 0,290 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 60,7 мг (выход 42%) 1-(4-((3-хлор-5-(4-хлорфенокси)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8,05 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,00 (br, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 490 $[M+H]^+$.

Пример 28: 1-(*транс*-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота

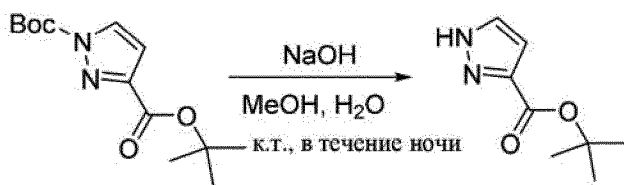


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



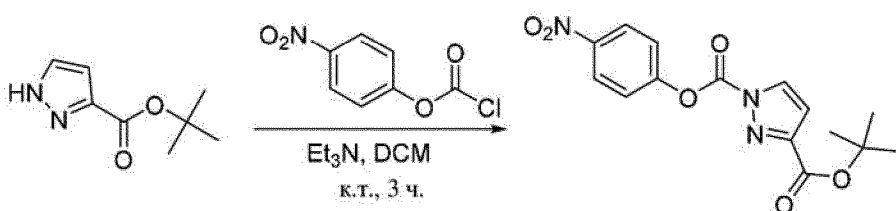
[00433] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Boc]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00434] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), гидроксид натрия (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

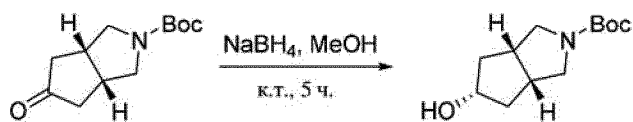
Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00435] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-

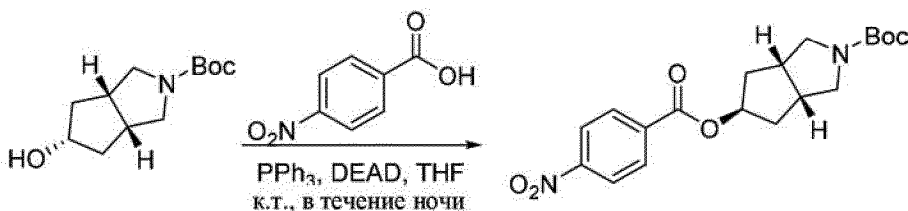
нитрофенилхлорформат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C), как описано в примере 4, стадия 3, с получением 3,33 г 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиррол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4: **получение** *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата



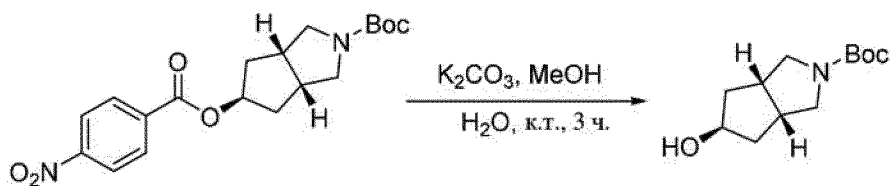
[00436] В колбу помещали (3*aR*,6*aS*)-*трет*-бутил-5-оксо-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл) и боргидрид натрия (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 4, с получением 3,01 г *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 5: **получение** *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата



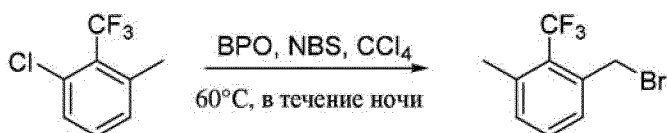
[00437] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (2,27 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитробензойную кислоту (6,68 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.), трифенилфосфин (10,5 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.) и THF (30 мл). По каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (6,96 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 15, стадия 5. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,36 г (выход 62%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 377 [M+H]⁺.

Стадия 6: **получение** *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата



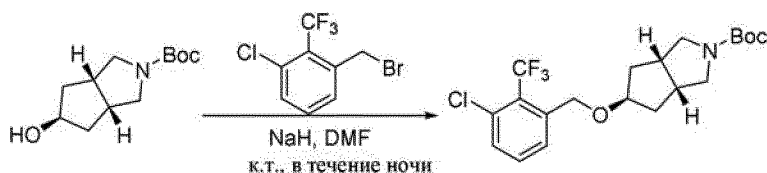
[00438] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (2,36 г, 6,27 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30 мл), карбонат калия (2,60 г, 18,8 ммоль, 3,00 экв.) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 6, с получением 1,31 г (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 1-(бромметил)-3-метил-2-(трифторметил)бензола



[00439] В колбу загружали 1-хлор-3-метил-2-(трифторметил)бензол (800 мг, 4,11 ммоль, 1,00 экв.), дибензоилпероксид (264 мг, 1,03 ммоль, 0,250 экв.), 1-бром-2,5-пирролидиндион (956 мг, 5,37 ммоль, 1,30 экв.) и тетрахлорметан (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 400 мг (выход 36%) 1-(бромметил)-3-метил-2-(трифторметил)бензола в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,60 - 7,38 (m, 3H), 4,67 (br, 2H).

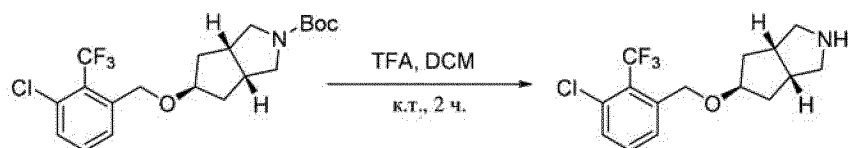
Стадия 8: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



[00440] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоксилат (227 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (15 мл). Затем добавляли гидрид натрия (60% в масле, 80,0 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C.

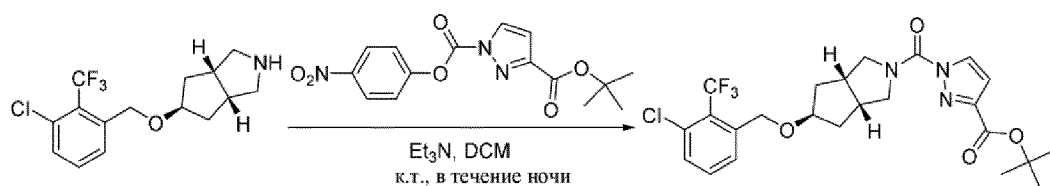
Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Затем добавляли 1-(бромметил)-3-метил-2-(трифторметил)бензол (228 мг, 0,830 ммоль, 0,800 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 15, стадия 7. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 85,0 мг (выход 24%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 420 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола



[00441] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (85,0 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к образованию 65,0 мг (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола (количественно) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 320 [M+H]⁺.

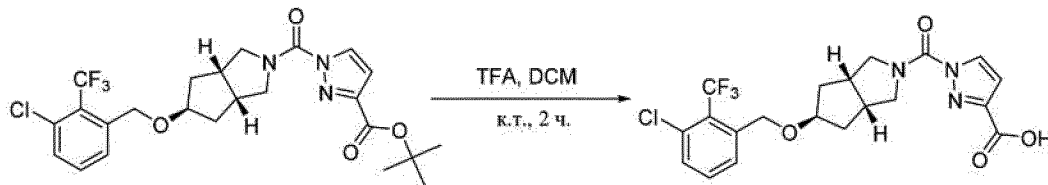
Стадия 10: получение *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата



[00442] В сосуд помещали (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол (65,0 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (124 мг, 1,23 ммоль, 6,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол-1,3-дикарбоксилат (99,9 мг, 0,300 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 50,0 мг (выход 48%) *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-

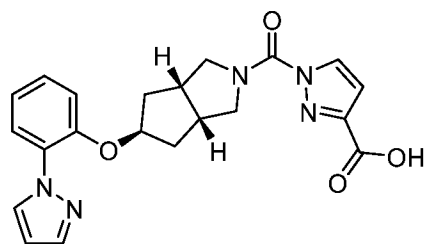
карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 514 [M+H]⁺.

Стадия 11: получение 1-(*транс*-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

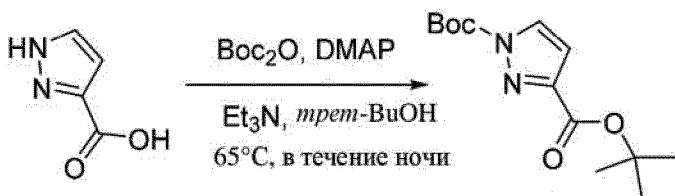


[00443] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-((3aR,5s,6aS)-5-(3-хлор-2-(трифторметил)бензилокси)-октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (50,0 мг, 0,100 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 30,3 мг (выход 68%) 1-(*транс*-5-((3-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,15 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,15 - 3,48 (m, 4H), 2,90 (br, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 458 [M+H]⁺.

Пример 29: 1-(*транс*-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



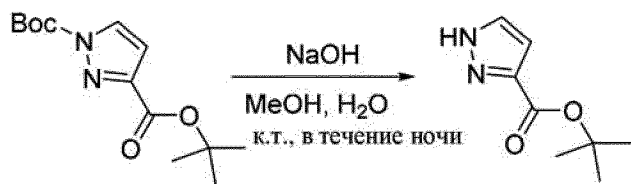
Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00444] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл). Полученный раствор

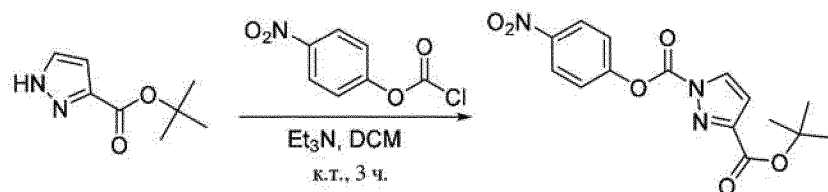
перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H-Вос]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата



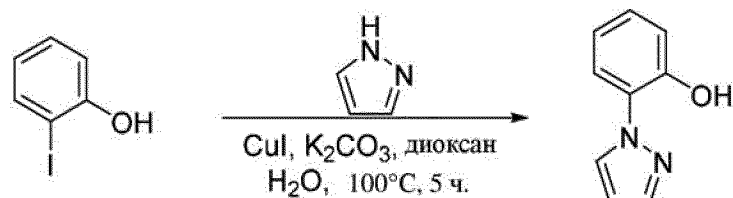
[00445] В колбу помещали 1,3-ди-*трет*-бутил-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), гидроксид натрия (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00446] В колбу помещали N-(1Н-пиразол-3-ил)метансульфонамид (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,33 г 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета.

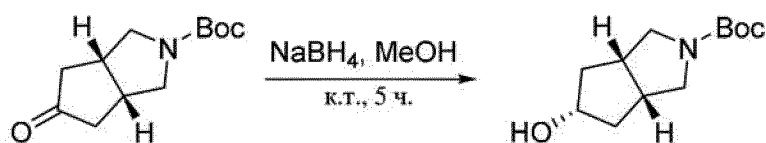
Стадия 4: получение 2-(1Н-пиразол-1-ил)фенола



[00447] В сосуд помещали 2-йодфенол (2,00 г, 9,09 ммоль, 1,00 экв.), 1Н-пиразол (0,741 г, 10,9 ммоль, 1,20 экв.), карбонат калия (3,15 г, 22,8 ммоль, 2,50 экв.), иодид меди(I) (433 мг,

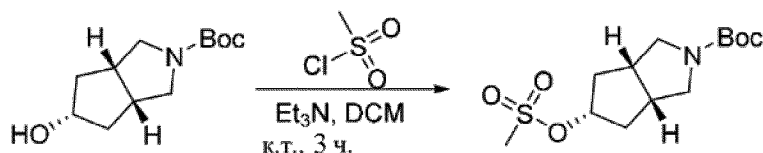
2,27 ммоль, 0,25 экв.), диоксан (8 мл) и воду (8 мл) в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при 100°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 700 мг (выход 48%) 2-(1H-пиразол-1-ил)фенола в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 161 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00448] В колбу помещали (3a*R*,6a*S*)-*трет*-бутил-5-оксо-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл) и боргидрид натрия (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 4, с получением 3,01 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

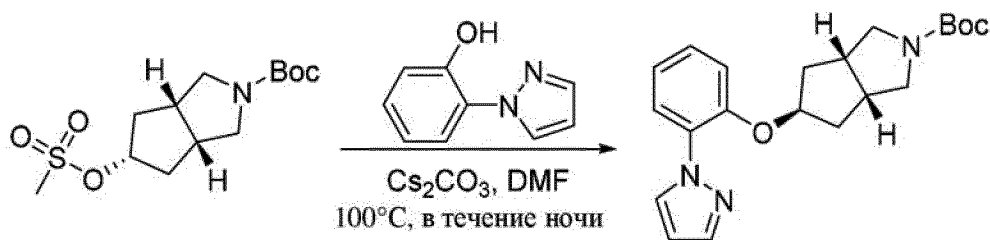
Стадия 6: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00449] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (1,34 г, 13,2 ммоль, 3,00 экв.). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,608 г, 5,28 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,34 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 306 [M+H]⁺.

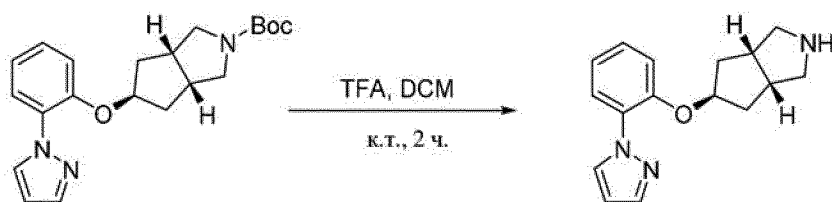
Стадия 7: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(2-(1H-пиразол-1-

ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



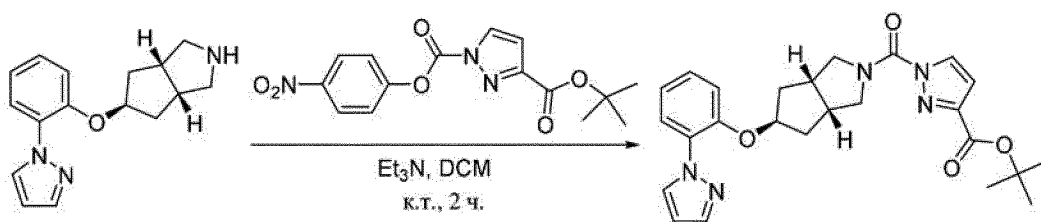
[00450] В сосуд помещали 2-(1H-пиразол-1-ил)фенол (160 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), (3a*R*,5*r*,6a*S*)-*трет*-бутил-5-(метилсульфонилокси)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (305 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (652 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 13, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 313 мг (выход 85%) *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 370 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррола



[00451] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (313 мг, 0,850 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5, с получением 228 мг (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррола (количественно) в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 270 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение трет-бутил-1-((3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00452] В сосуд помещали (3aR,5s,6aS)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)-октагидроциклопента[с]пиррол (228 мг, 0,850 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (429 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв.), 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (426 мг, 1,28 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 295 мг (выход 75%) *трет*-бутил-1-((3aR,5s,6aS)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд):464 [M+H]⁺.

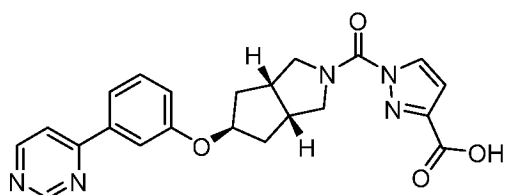
Стадия 10: получение 1-(*транс*-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



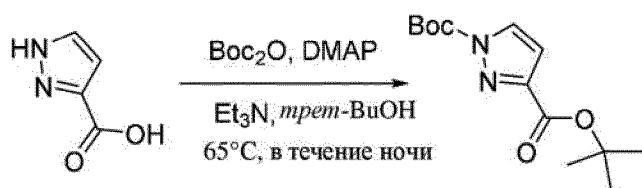
[00453] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-((3aR,5s,6aS)-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (166 мг, 0,360 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 61,2 мг

(выход 42%) 1-(*транс*-5-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР: (300 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8,25 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,50 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 4,35 - 3,41 (m, 4H), 2,82 (br, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 430 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 30: 1-(*транс*-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

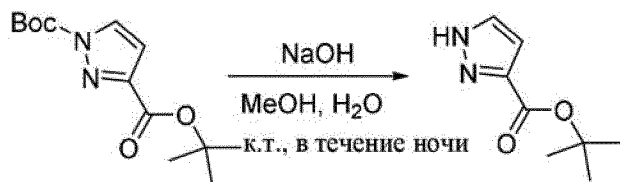


Стадия 1: получение ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00454] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (20,0 г, 179 ммоль, 1,00 экв.), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (158 г, 714 ммоль, 4,00 экв.), DMAP (4,35 г, 35,7 ммоль, 0,20 экв.), триэтиламин (54,1 г, 536 ммоль, 3,00 экв.) и *трет*-бутанол (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 65°C и гасили с помощью воды (200 мл), как описано в примере 1, стадия 1, с получением 20,0 г ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

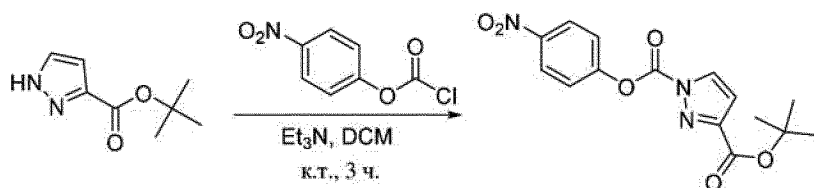
Стадия 2: получение *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00455] В колбу помещали ди-*трет*-бутил-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (20,0 г, 74,6 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (80 мл), гидроксид натрия (10,0 г, 250 ммоль, 3,35 экв.) и воду (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 1, стадия 2, с получением 6,70 г *трет*-бутил-

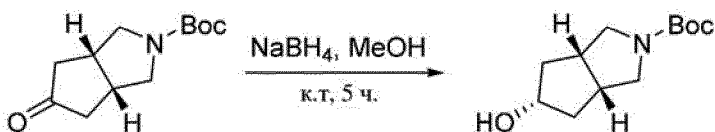
1H-пиразол-3-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 169 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



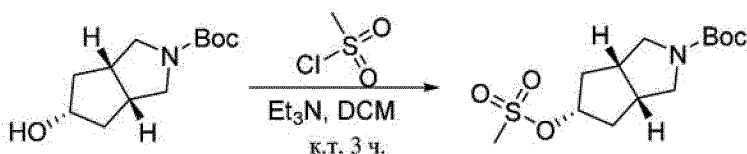
[00456] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (1,68 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (3,03 г, 29,9 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформат (2,42 г, 12,0 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3, с получением 3,33 г 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



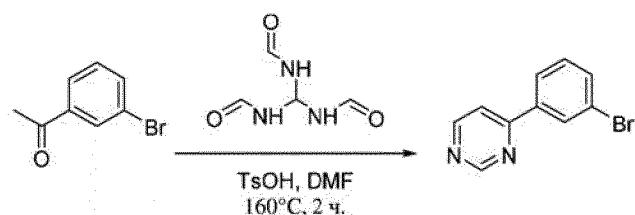
[00457] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,6*aS*)-5-оксгексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл) и боргидрид натрия (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли с помощью воды (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 4, с получением 3,01 г *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



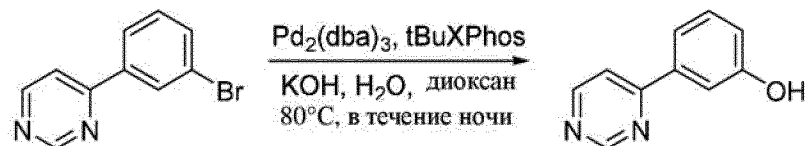
[00458] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*г*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (1,00 г, 4,40 ммоль, 1,00 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (1,34 г, 13,2 ммоль, 3,00 экв.). По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,608 г, 5,28 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3, с получением 1,34 г *трет*-бутил-(3*aR*,5*г*,6*aS*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 306 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение 4-(3-бромфенил)пиримидина



[00459] В сосуд помещали N-(диформаидометил)формаид (1,45 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), 1-(3-бромфенил)этан-1-он (4,00 г, 20,10 ммоль, 2,00 экв.), 4-метилбензолсульфоновую кислоту (172 мг, 1,00 ммоль, 0,05 экв.) и DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 160°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,05 г (выход 45%) 4-(3-бромфенил)пиримидина в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 235 [M+H]⁺.

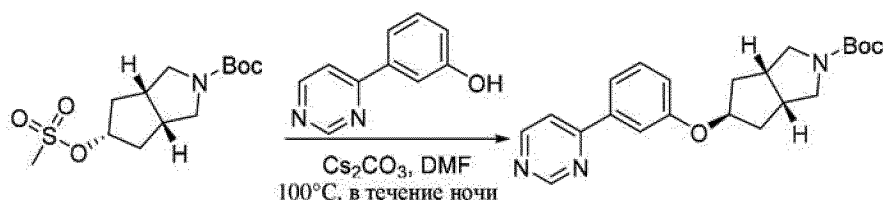
Стадия 7: получение 3-(пиримидин-4-ил)фенола



[00460] В сосуд помещали 4-(3-бромфенил)пиримидин (940 мг, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (339 мг, 0,800 ммоль, 0,20 экв.), гидроксид калия (896 мг, 16,0 ммоль, 4,00 экв.), трис(дифенилиденацетон)дипалладий (414 мг, 0,450 ммоль, 0,10 экв.), диоксан (10 мл) и воду (10 мл) в атмосфере N₂. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с

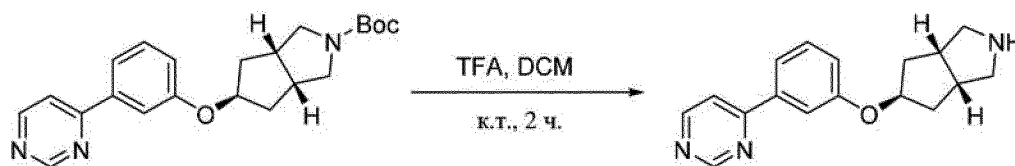
помощью воды (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 460 мг (выход 67%) 3-(пиримидин-4-ил)фенола в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 173 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



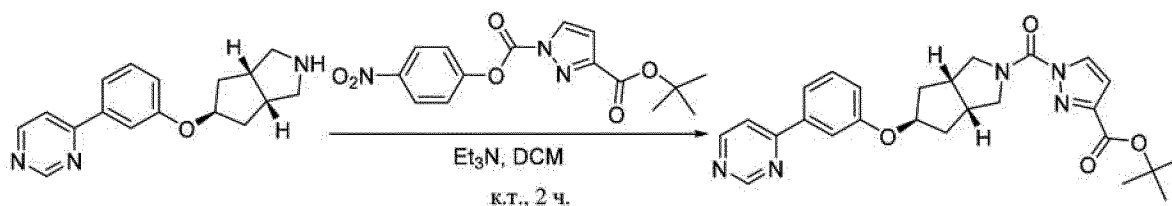
[00461] В колбу помещали 3-(пиримидин-4-ил)фенол (172 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-(3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (305 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 13, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 263 мг (выход 69%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 382 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррола



[00462] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (263 мг, 0,690 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5, с получением 267 мг (количественно) (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррола в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 282 [M+H]⁺.

Стадия 10: получение *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиримидин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата



[00463] В сосуд помещали $(3aR,5s,6aS)$ -5-(3-(пиридин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол (267 мг, 0,950 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (576 мг, 5,70 ммоль, 6,00 экв.), 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1Н-пиразол-1,3-дикарбоксилат (476 мг, 1,43 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 302 мг (выход 67%) *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиридин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 476 [M+H]⁺.

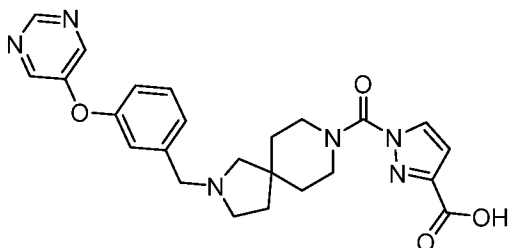
Стадия 11: получение 1-(*транс*-5-(3-(пиридин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты



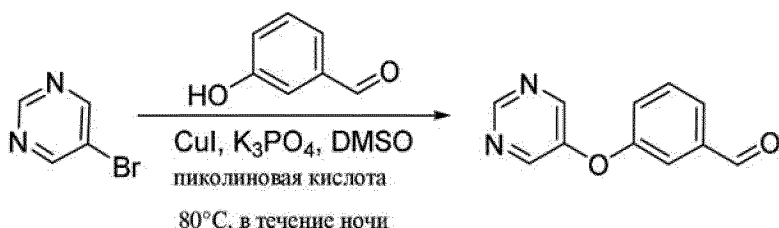
[00464] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-(3-(пиридин-4-ил)фенокси)-октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (238 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 131,3 мг (выход 63%) 1-(*транс*-5-(3-(пиридин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР: (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 9,16 (s, 1H), 8,78 - 8,72 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,01 - 7,91 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m,

1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,78 - 6,72 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,28 - 3,61 (m, 4H), 2,98 (br, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 420 $[M+H]^+$.

Пример 31: 1-(2-(3-(пиридин-5-илокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

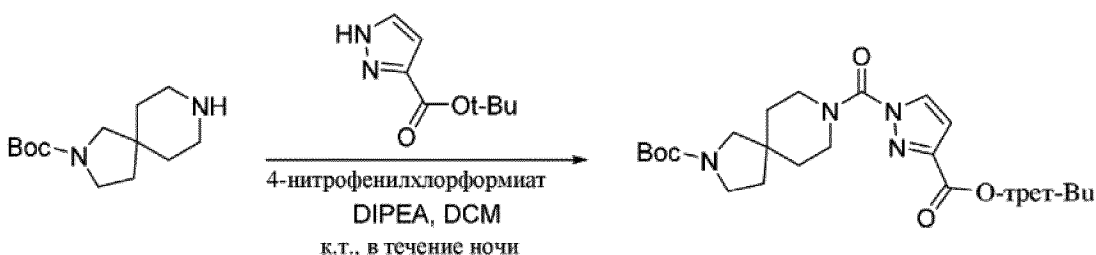


Стадия 1: получение 3-(пиридин-5-илокси)бензальдегида



[00465] В сосуд помещали 5-бромпиридин (500 мг, 3,14 ммоль, 1,00 экв.), иодид меди(I) (30,0 мг, 0,160 ммоль, 0,05 экв.), пиколиновую кислоту (38,9 мг, 0,320 ммоль, 0,10 экв.), 3-гидроксибензальдегид (463 мг, 3,79 ммоль, 1,20 экв.), трехосновный фосфат калия (1,30 г, 6,13 ммоль, 2,00 экв.) и DMSO (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 130 мг (выход 21%) 3-(пиридин-5-илокси)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 201 $[M+H]^+$.

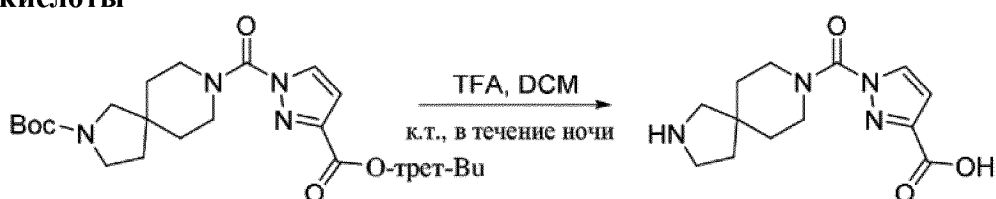
Стадия 2: получение *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата



[00466] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (3,15 г, 18,8 ммоль, 1,50 экв.), DCM (20 мл), 4-нитрофенилхлорформат (3,80 г, 18,8 ммоль, 1,50 экв.) и DIPEA

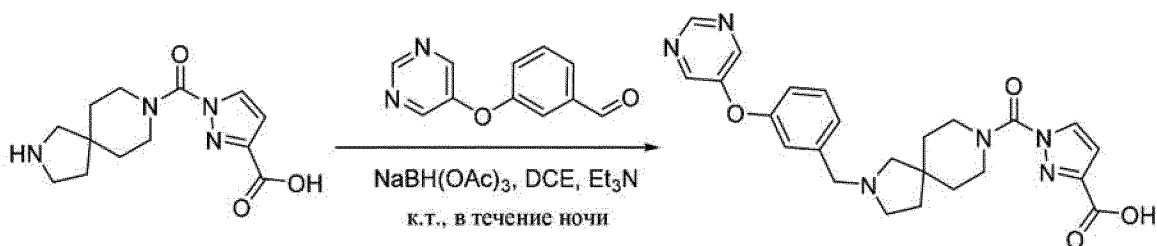
(4,83 г, 37,5 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Добавляли *трет*-бутил-2,8-дiazаспиرو[4.5]декан-2-карбоксилат (3,00 г, 12,5 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 25 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 4,00 г (выход 74%) *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI, масса/заряд): 435 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



[00467] В колбу помещали *трет*-бутил-8-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-1-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат (380 мг, 0,870 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (3 мл), как описано в примере 1, стадия 5. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 242 мг 1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 279 [M+H]⁺.

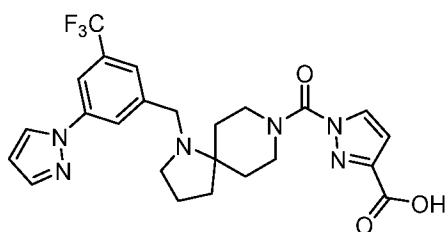
Стадия 4: получение 1-(2-(3-(пиридин-5-илокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



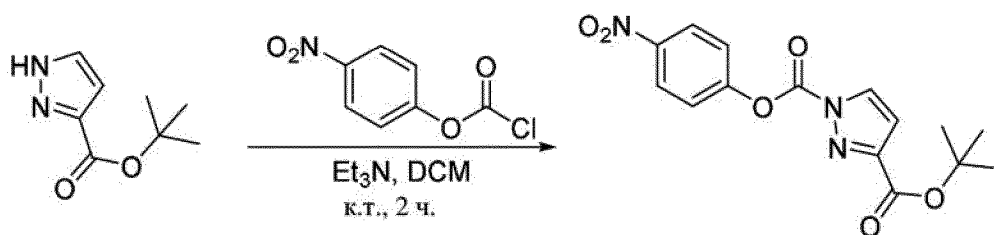
[00468] В колбу помещали 3-(пиридин-5-илокси)бензальдегид (130 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), 1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (217 мг, 0,780 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (196 мг, 1,94 ммоль, 3,00 экв.) и DCE (10 мл). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (413 мг, 1,95 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор

перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (20 мл), как описано в примере 2, стадия 3, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (400 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 30,7 мг (выход 10%) 1-(2-(3-(пиримидин-5-илокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,90 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,83 - 3,65 (m, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,01 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 4H). LCMS (ESI, масса/заряд): 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 32: 1-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

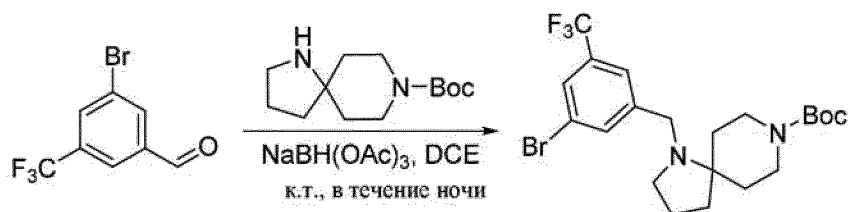


Стадия 1: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



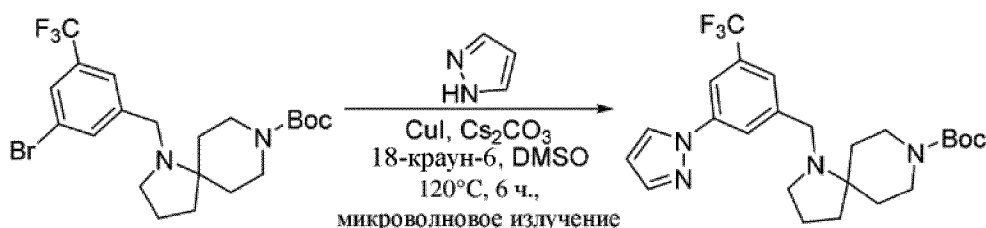
[00469] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (70,0 мг, 0,420 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (126 мг, 1,25 ммоль, 3,00 экв.). Добавляли 4-нитрофенилхлорформат (92,1 мг, 0,460 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3, с получением 137 мг 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



[00470] В колбу помещали 3-бром-5-(трифторметил)бензальдегид (0,504 г, 1,99 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,576 г, 2,40 ммоль, 1,20 экв.) и DCE (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,27 г, 5,99 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,790 г (выход 83%) *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 477 [M+H]⁺.

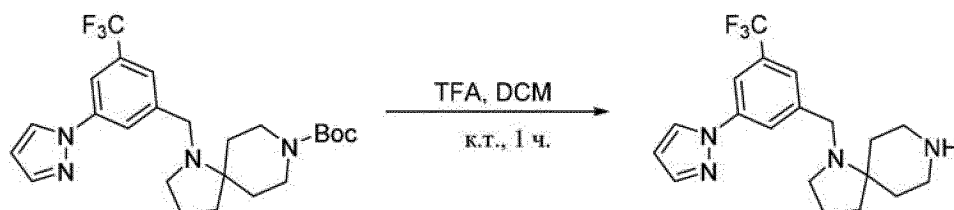
Стадия 3: получение *трет*-бутил-1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата



[00471] В пробирку для микроволновой обработки загружали *трет*-бутил-1-(3-бром-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,600 г, 1,26 ммоль, 1,00 экв.), 1H-пиразол (0,128 г, 1,88 ммоль, 1,50 экв.), иодид меди(I) (0,0479 г, 0,250 ммоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (1,23 г, 3,78 ммоль, 3,00 экв.), 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (0,0333 г, 0,130 ммоль, 0,10 экв.) и диметилсульфоксид (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч. при 120°C при микроволновом излучении и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,100 г (выход 17%) *трет*-бутил-1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-

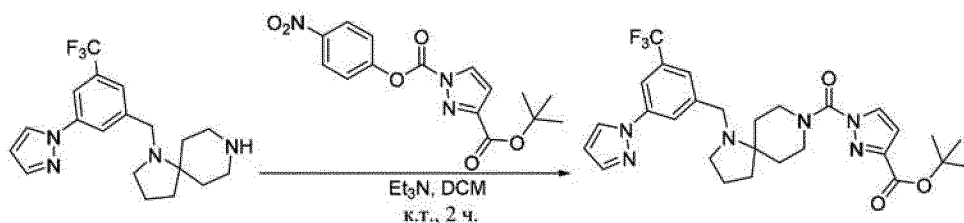
5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 465 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана



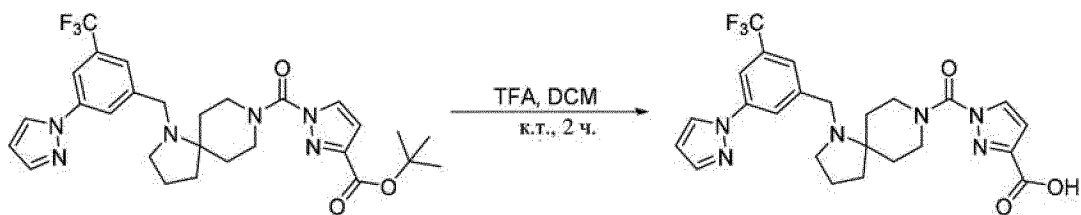
[00472] В колбу помещали *трет*-бутил-1-[[3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]метил]-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (100 мг, 0,220 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 78,4 мг 1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декана (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 365 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-1-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата



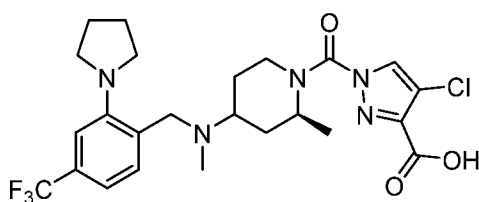
[00473] В колбу помещали 1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан (78,4 мг, 0,220 ммоль, 1,00 экв.), 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилат (108 мг, 0,320 ммоль, 1,50 экв.), триэтиламин (65,3 мг, 0,650 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (15 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 96,0 мг (выход 80%) *трет*-бутил-1-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 559 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение 1-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты

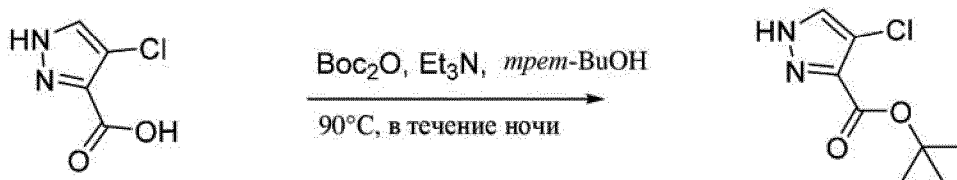


[00474] В колбу помещали *трет*-бутил-1-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (96,0 мг, 0,170 ммоль, 1,00 экв.), DCM (7 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (15 мл). Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 15 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (230 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 46,1 мг (выход 53%) 1-(1-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,41 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 - 8,11 (m, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,63 (br, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,10 - 3,08 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 4H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,79 - 1,76 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 503 [M+H]⁺.

Пример 33: 4-хлор-1-((2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота



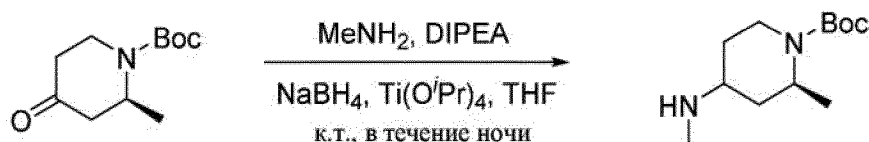
Стадия 1: получение *трет*-бутил-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоксилата



[00475] В колбу помещали 4-хлор-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту (1,60 г, 10,9 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутанол (100 мл), ди-*трет*-бутил-дикарбонат (9,50 г, 43,6 ммоль, 4,00 экв.),

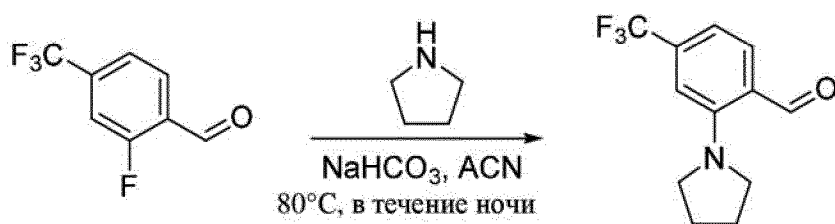
триэтиламин (3,30 г, 32,7 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (100 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 800 мг (выход 36%) *трет*-бутил-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 405 [2M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата



[00476] В колбу помещали *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,41 ммоль, 1,00 экв.), метиламин (5,00 мл, 2,82 ммоль, 2,00 экв., 2 М в THF), DIPEA (545 мг, 4,23 ммоль, 3,00 экв.) и тетраизопропоксид титана (4 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли тетрагидроборат натрия (54,0 мг, 1,41 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 250 мг (выход 78%) *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 229 [M+H]⁺.

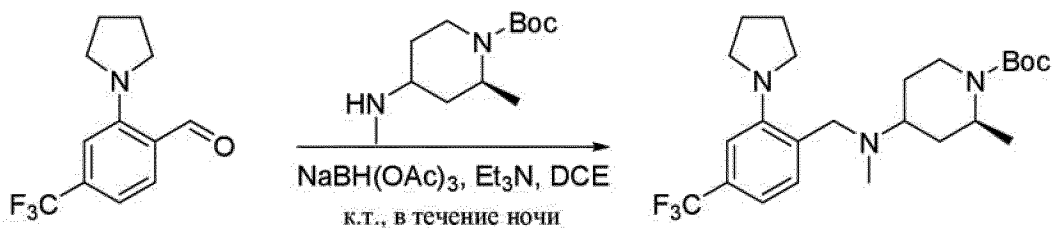
Стадия 3: получение 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида



[00477] В колбу помещали 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (4,00 г, 20,8 ммоль, 1,00 экв.), ACN (15 мл), пирролидин (2,21 г, 31,0 ммоль, 1,50 экв.) и бикарбонат натрия (4,37 г, 52,0 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

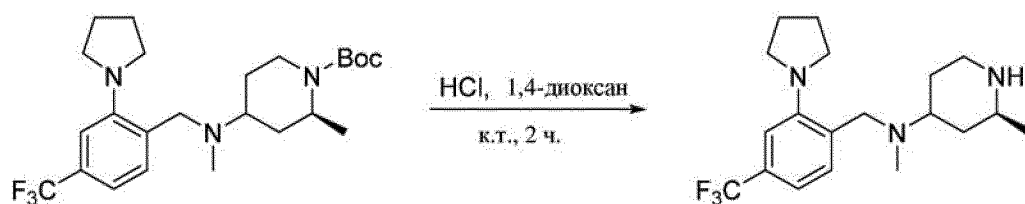
пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,20 г (выход 43%) 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегида в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 244 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



[00478] В колбу помещали 2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензальдегид (200 мг, 0,820 ммоль, 1,00 экв.), DCE (10 мл), *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат (225 мг, 0,990 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (249 мг, 2,46 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (523 мг, 2,46 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 300 мг (выход 80%) *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 456 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение (2*S*)-N,2-диметил-N-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин



[00479] В колбу помещали *трет*-бутил-(2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,660 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (8 мл) и концентрированную хлористоводородную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 1 М растворе NaOH (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия,

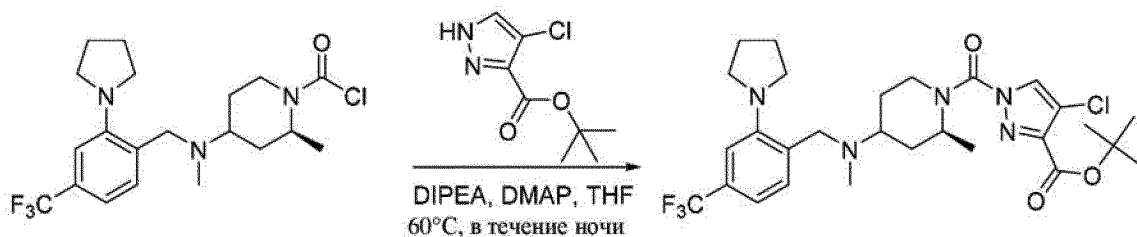
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 2, стадия 4, с получением 200 мг (выход 85%) (2*S*)-*N*,2-диметил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 356 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение (2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорида



[00480] В колбу помещали (2*S*)-*N*,2-диметил-*N*-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперидин-4-амин (200 мг, 0,560 ммоль, 1,00 экв.), DCM (5 мл) и трифосген (84,0 мг, 0,280 ммоль, 0,50 экв.). Добавляли DIPEA (218 мг, 1,68 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 3, с получением 234 мг (2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорида (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 418 [M+H]⁺.

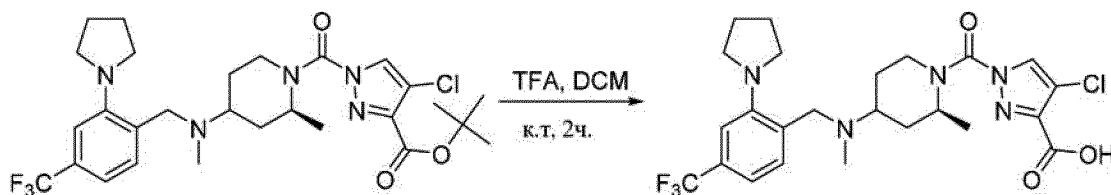
Стадия 7: получение *трет*-бутил-4-хлор-1-((2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата



[00481] В колбу помещали (2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорид (150 мг, 0,360 ммоль, 1,00 экв.), THF (5 мл), *трет*-бутил-4-хлор-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (87,0 мг, 0,430 ммоль, 1,20 экв.), DMAP (9,00 мг, 0,0700 ммоль, 0,20 экв.), DIPEA (201 мг, 1,08 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия,

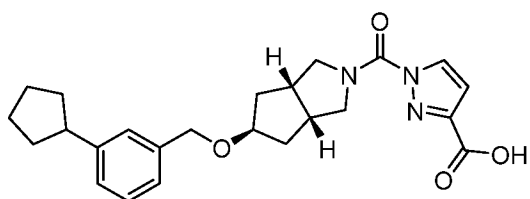
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 100 мг (выход 48%) *трет*-бутил-4-хлор-1-((2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 584 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение 4-хлор-1-((2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты

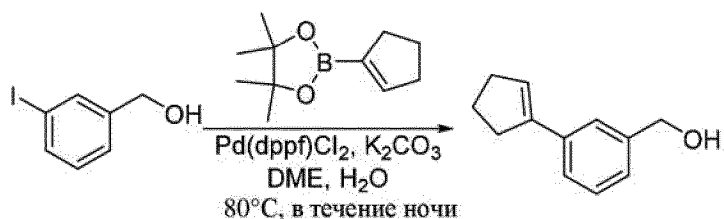


[00482] В колбу помещали 4-хлор-1-((2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (100 мг, 0,170 ммоль, 1,00 экв.), DCM (3 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (20 мл). Значение pH раствора доводили до 8 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (150 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 8,70 мг (выход 10%) 4-хлор-1-((2*S*)-2-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,21 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,11 (br, 1H), 4,58 - 4,43 (m, 3H), 4,27 - 3,41 (m, 2H), 3,36 - 3,19 (m, 4H), 2,73 - 2,71 (m, 3H), 2,20 - 1,89 (m, 8H), 1,45 - 1,35 (m, 3H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 528 [M+H]⁺.

Пример 34: 1-(*транс*-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновая кислота

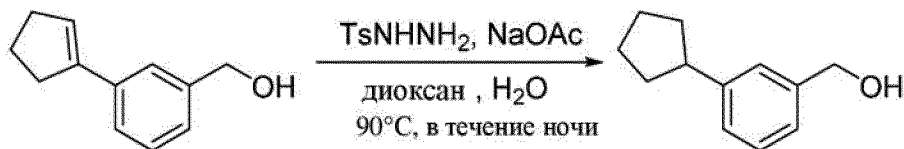


Стадия 1: получение (3-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-метанола



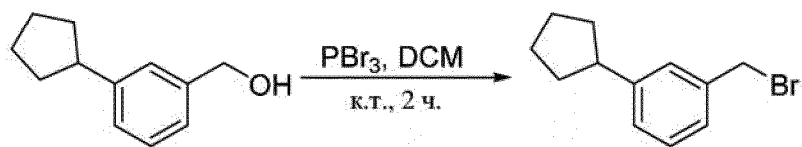
[00483] В сосуд помещали 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (747 мг, 3,85 ммоль, 1,50 экв.), (3-йодфенил)MeOH (600 мг, 2,56 ммоль, 1,00 экв.), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (365 мг, 0,500 ммоль, 0,20 экв.), карбонат калия (704 мг, 5,09 ммоль, 2,00 экв.), диметиловый эфир этиленгликоля (16 мл) и воду (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 23, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 350 мг (выход 78%) (3-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)MeOH в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: получение (3-циклопентилфенил)метанола



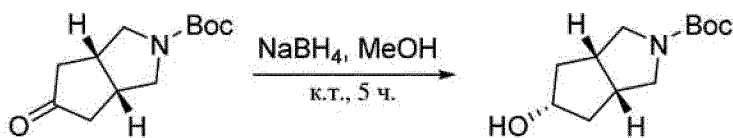
[00484] В сосуд помещали (3-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)метанол (0,525 г, 3,01 ммоль, 1,00 экв.), 4-метилбензолсульфоногидразид (1,12 г, 6,02 ммоль, 2,00 экв.), безводный ацетат натрия (0,738 г, 9,00 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (8 мл) и воду (2 мл) в атмосфере N_2 . Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и гасили с помощью воды (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,130 г (выход 24%) (3-циклопентилфенил)метанола в виде желтого масла.

Стадия 3: получение 1-(бромметил)-3-циклопентилбензола



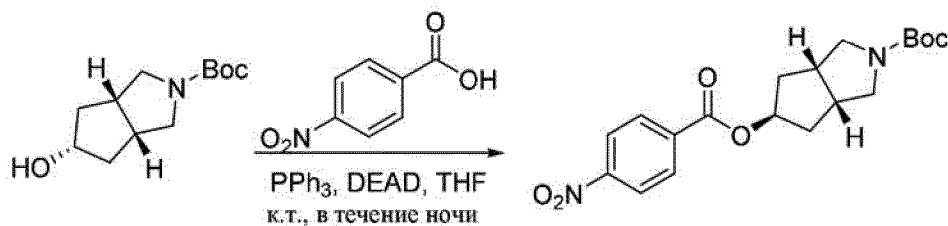
[00485] В сосуд помещали (3-циклопентилфенил)-метанол (0,130 г, 0,740 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (15 мл). Затем по каплям добавляли трибромфосфин (1,00 г, 3,69 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 27, стадия 7. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,095 г (выход 54%) 1-(бромметил)-3-циклопентилбензола в виде желтого масла.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



[00486] В колбу помещали (3a*R*,6a*S*)-*трет*-бутил-5-оксо-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20 мл) и боргидрид натрия (0,760 г, 20,1 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли с помощью воды (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 15, стадия 4, с получением 3,01 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

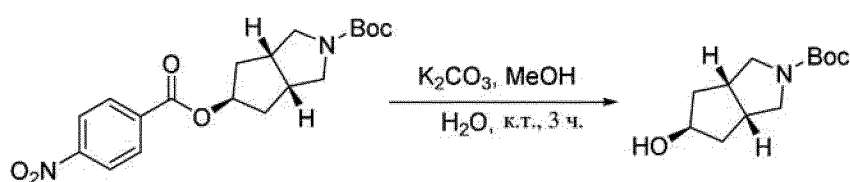
Стадия 5: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



[00487] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (2,27 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), 4-

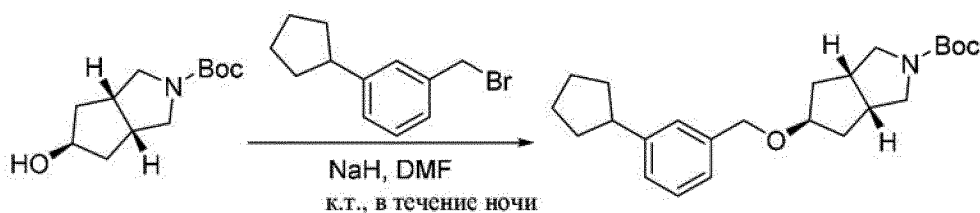
нитробензойную кислоту (6,68 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.), трифенилфосфин (10,5 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.) и THF (30 мл). По каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (6,96 г, 40,0 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и гасили с помощью воды (50 мл), как описано в примере 15, стадия 5. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 2,36 г (выход 62%) *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 377 [M+H]⁺.

Стадия 6: **получение** *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



[00488] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (2,36 г, 6,27 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (30 мл), карбонат калия (2,60 г, 18,8 ммоль, 3,00 экв.) и воду (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью воды (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 3, стадия 3, с получением 1,31 г *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (неочищенного) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 228 [M+H]⁺.

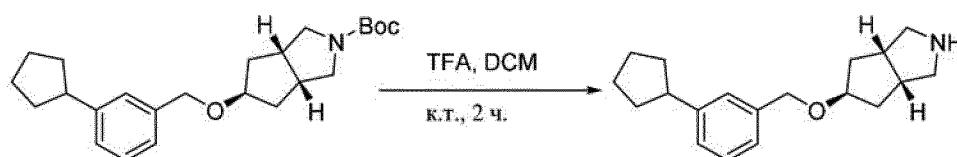
Стадия 7: **получение** *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



[00489] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (135 мг, 0,590 ммоль, 1,50 экв.)

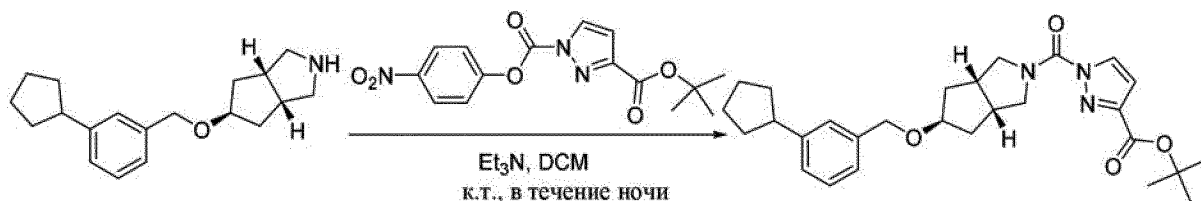
и DMF (15 мл). Затем добавляли гидрид натрия (60% в масле, 32,0 мг, 0,800 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре с последующим добавлением 1-(бромметил)-3-циклопентилбензола (95 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 15, стадия 7. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 135 мг (выход 88%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 386 [M+H]⁺.

Стадия 8: **получение** **(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола**



[00490] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (135 мг, 0,350 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5 с получением 100 мг (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 286 [M+H]⁺.

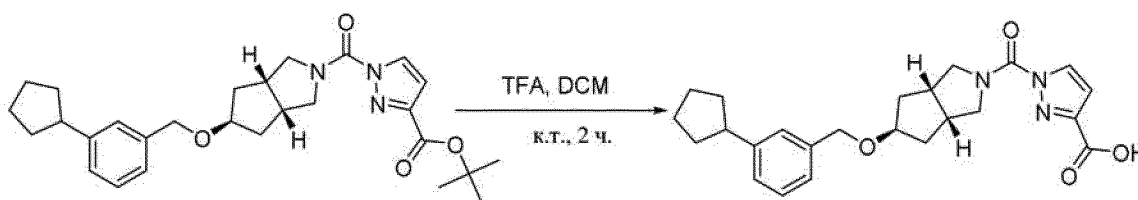
Стадия 9: **получение** ***трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата**



[00491] В сосуд помещали (3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол (100 мг, 0,350 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (212 мг, 2,10 ммоль, 6,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол-1,3-дикарбоксилат (175 мг, 0,525 ммоль, 1,50 экв.) и DCM (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь гасили с помощью воды

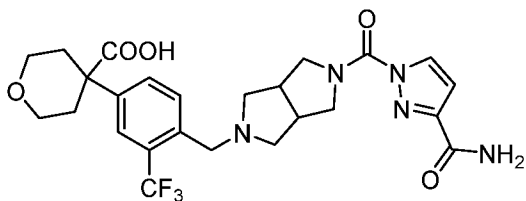
(10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 144 мг (выход 86%) *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 480 [M+H]

Стадия 10: **получение 1-(*транс*-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты**

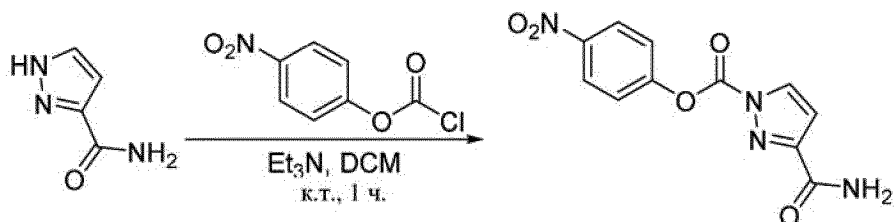


[00492] В сосуд помещали *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (144 мг, 0,300 ммоль, 1,00 экв.), TFA (2 мл) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 47,6 мг (выход 37%) 1-(*транс*-5-((3-циклопентилбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,16 (s, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,11 - 3,48 (m, 4H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,88 (br, 2H), 2,15 - 1,98 (m, 4H), 1,85 - 1,51 (m, 8H). LCMS (ESI, масса/заряд): 424 [M+H]⁺.

Пример 35: 4-(4-((5-(3-карбамоил-1*H*-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновая кислота

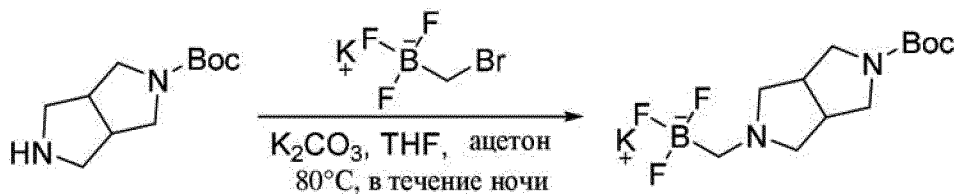


Стадия 1: получение 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилата



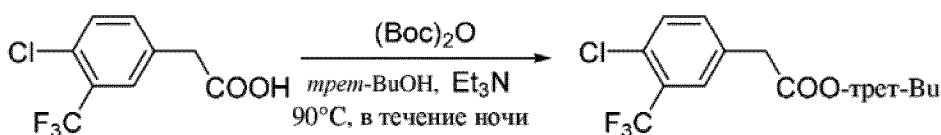
[00493] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоксаимид (64,0 мг, 0,580 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформат (129 мг, 0,640 ммоль, 1,10 экв.), триэтиламин (176 мг, 1,74 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 160 мг (неочищенного) 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 277 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение ((5-(трет-бутоксикарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)трифторбората калия



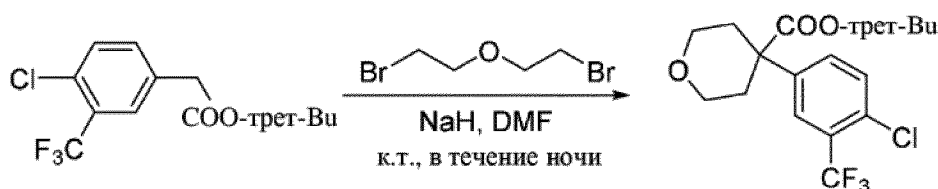
[00494] В колбу помещали трет-бутил-октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбоксилат (1,20 г, 5,65 ммоль, 1,00 экв.), (бромметил)трифторборгидрид калия (1,13 г, 5,63 ммоль, 1,00 экв.) и THF (15 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли карбонат калия (0,781 г, 5,65 ммоль, 1,00 экв.) и ацетон (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, растворяли в ацетоне (2 x 200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1,40 г (выход 75%) ((5-(трет-бутоксикарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)трифторбората калия в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 293 [M-K]⁻.

Стадия 3: получение трет-бутил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)ацетата



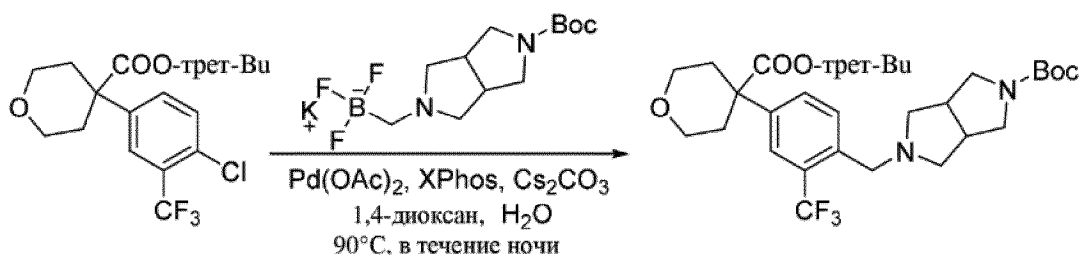
[00495] В колбу помещали 2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)уксусную кислоту (1,00 г, 4,19 ммоль, 1,00 экв.), *tert*-бутанол (25 мл), триэтиламин (1,27 г, 12,6 ммоль, 3,00 экв.) и ди-*tert*-бутил-дикарбонат (4,58 г, 20,9 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и затем гасили с помощью воды (25 мл), как описано в примере 1, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,810 г (выход 66%) *tert*-бутил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)ацетата в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 4: получение *tert*-бутил-4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата



[00496] В колбу помещали *tert*-бутил-2-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)ацетат (500 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (10 мл). Добавляли гидрид натрия (340 мг, 8,50 ммоль, 5,00 экв., 60% в минеральном масле) при 0°C. Добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (782 мг, 3,37 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 190 мг (выход 31%) *tert*-бутил-4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,69 (s, 1H), 7,48 (br, 2H), 3,97 - 3,93 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 5: получение *tert*-бутил-5-(4-(4-(*tert*-бутоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



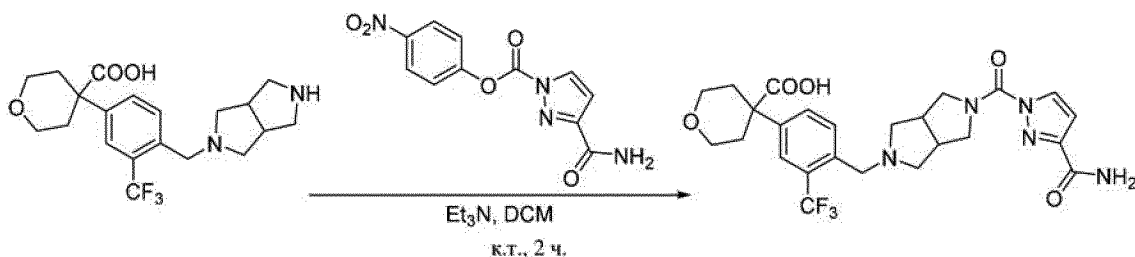
[00497] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилат (364 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), ((5-(*трет*-бутоксикарбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)трифторборат калия (398 мг, 1,20 ммоль, 1,20 экв.), ацетат палладия (22,4 мг, 0,100 ммоль, 0,10 экв.), 2-(дицилогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (95,0 мг, 0,200 ммоль, 0,20 экв.), карбонат цезия (978 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C и затем гасили с помощью воды (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 15 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 250 мг (выход 45%) *трет*-бутил-5-(4-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 555 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение 4-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты



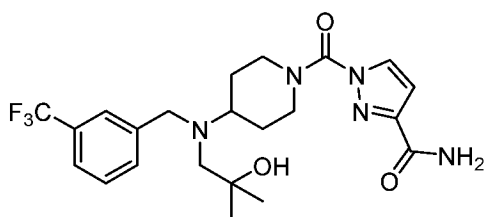
[00498] В колбу помещали *трет*-бутил-5-(4-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-карбоксилат (250 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную хлористоводородную кислоту (4 мл) и 1,4-диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 2, стадия 4, с получением 180 мг 4-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 399 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение 4-(4-((5-(3-карбамоил-1Н-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты

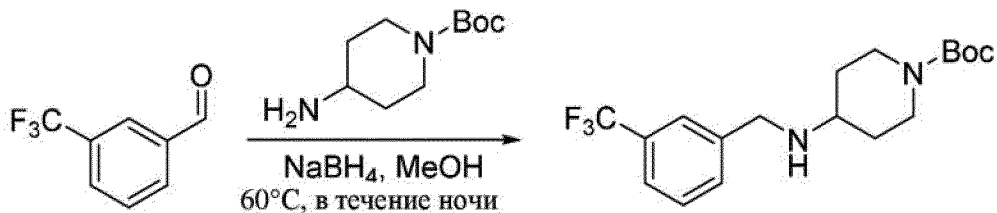


[00499] В колбу помещали 4-(4-((гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (180 мг, 0,450 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенил-3-карбамоил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (138 мг, 0,500 ммоль, 1,10 экв.), триэтиламин (137 мг, 1,35 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Неочищенный продукт (300 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 126,1 мг (выход 52%) 4-(4-((5-(3-карбамоил-1Н-пиразол-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,30 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,23 - 3,83 (m, 8H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 2,98 (br, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 4H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H). LCMS (ESI, масса/заряд): 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36: 1-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид



Стадия 1: получение *трет*-бутил-4-((3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-

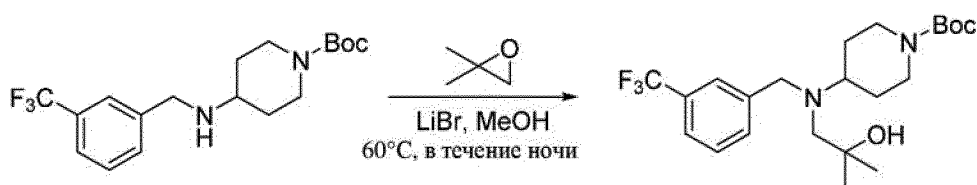


карбоксилата

[00500] В колбу помещали 3-(трифторметил)бензальдегид (522 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,20 г, 6,00 ммоль, 2,00 экв.) и MeOH (15 мл).

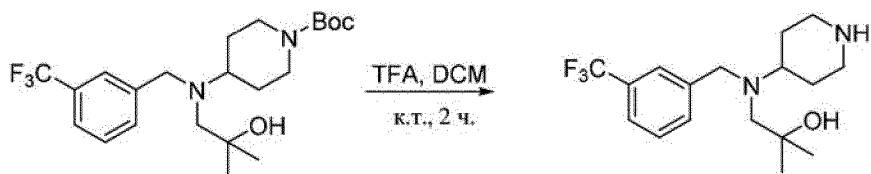
Смесь перемешивали в течение 4 ч. при 60°C. Добавляли боргидрид натрия (456 мг, 12,0 ммоль, 4,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 15, стадия 4. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,800 г (выход 74%) *трет*-бутил-4-((3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 359 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение *трет*-бутил-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата



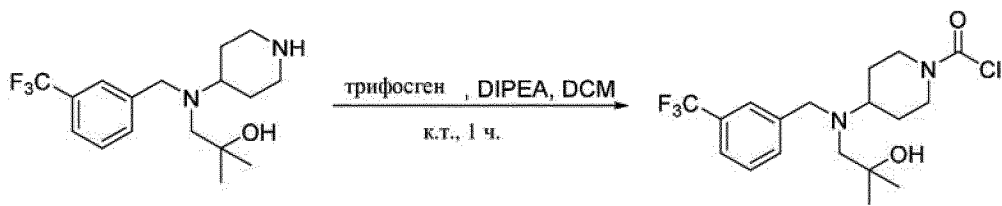
[00501] В колбу помещали *трет*-бутил-4-((3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (358 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 2,2-диметилоксиран (360 мг, 5,00 ммоль, 5,00 экв.), MeOH (10 мл) и бромид лития (258 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 230 мг (выход 53%) *трет*-бутил-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 431 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение 2-метил-1-(пиперидин-4-ил(3-(трифторметил)бензил)амино)пропан-2-ола



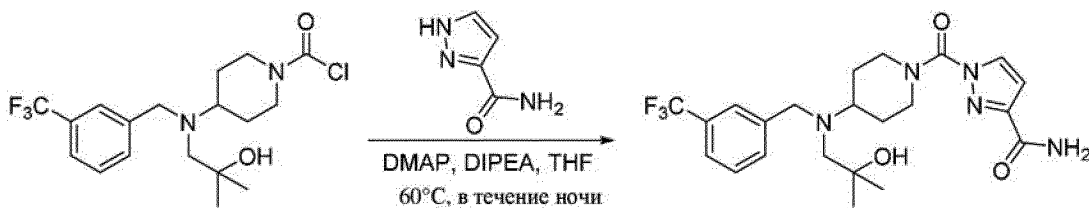
[00502] В колбу помещали *трет*-бутил-4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (215 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5 с получением 165 мг 2-метил-1-(пиперидин-4-ил(3-(трифторметил)бензил)амино)пропан-2-ола (количественно) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 331 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение 4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорида



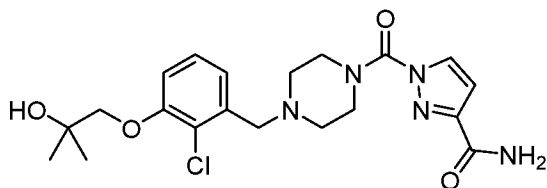
[00503] В колбу помещали трифосген (104 мг, 0,350 ммоль, 0,70 экв.) и DCM (10 мл). Добавляли 2-метил-1-(пиперидин-4-ил(3-(трифторметил)бензил)амино)пропан-2-ол (165 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.) и DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 3, с получением 196 мг 4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорида (неочищенного) в виде коричневого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 393 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение 1-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида



[00504] В колбу помещали 4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонилхлорид (196 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), 1H-пиразол-3-карбоксамида (66,6 мг, 0,600 ммоль, 1,20 экв.), THF (10 мл), DIPEA (258 мг, 2,00 ммоль, 4,00 экв.) и DMAP (6,1 мг, 0,0500 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и затем гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 1, стадия 4. Неочищенный продукт (280 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 106,9 мг (выход 46%) 1-(4-((2-гидрокси-2-метилпропил)(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида в виде грязно-белого твердого вещества. ¹НЯМР (400МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,16 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,49 - 4,46 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,97 - 1,94 (m, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 468 [M+H]⁺.

Пример 37: 1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида

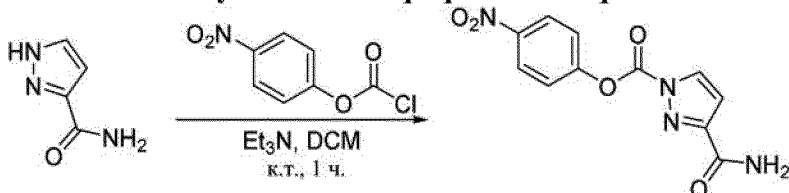


Стадия 1: получение 2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегида



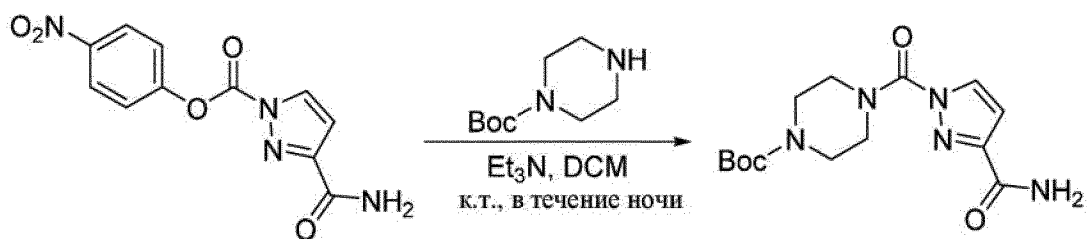
[00505] В колбу помещали 2-хлор-3-гидроксибензальдегид (0,624 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), 2,2-диметилоксиран (0,576 г, 8,00 моль, 2,00 экв.), DMSO (10 мл) и карбонат калия (1,66 г, 12,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с получением 550 мг (выход 60%) 2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегида в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 229 [M+H]⁺.

Стадия 2: получение 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилата



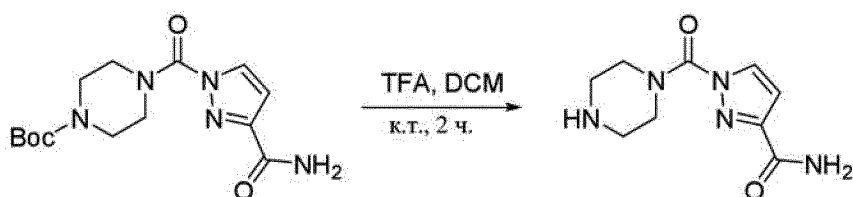
[00506] В колбу помещали 1H-пиразол-3-карбоксаимид (0,555 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформат (1,21 г, 6,00 ммоль, 1,20 экв.), DCM (20 мл) и триэтиламин (1,51 г, 15,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,38 г 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 277 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение трет-бутил-4-(3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата



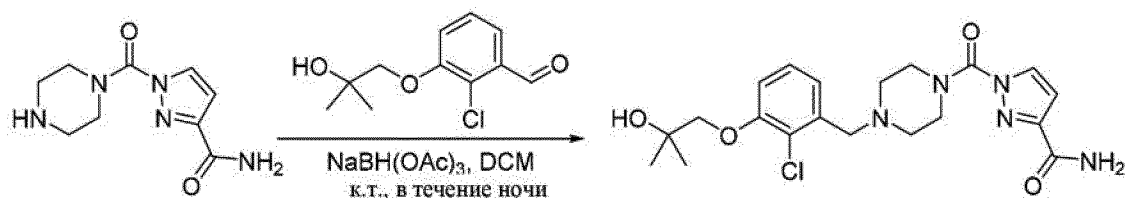
[00507] В колбу помещали 4-нитрофенил-3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,38 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,930 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), DCM (15 мл) и триэтиламин (1,51 г, 15,0 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 0,500 г (выход 31%) *трет*-бутил-4-(3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 324 $[M+H]^+$.

Стадия 4: получение 1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида



[00508] В колбу помещали *трет*-бутил-4-(3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,460 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5, с получением 110 мг (количественно) 1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 224 $[M+H]^+$.

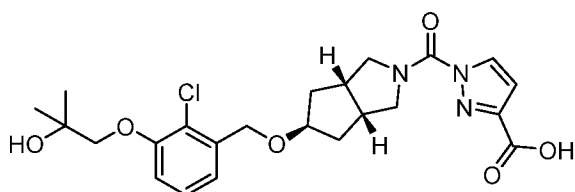
Стадия 5: получение 1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида



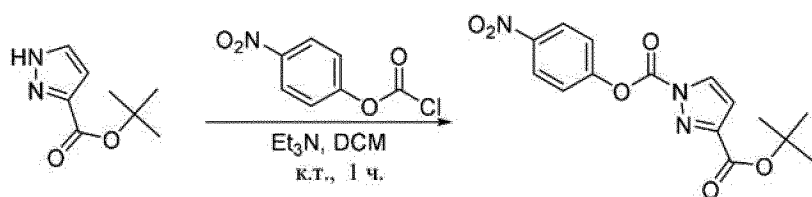
[00509] В колбу помещали 1-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамида (75,8 мг, 0,340 ммоль, 1,20 экв.), 2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензальдегид (64,7 мг, 0,280 ммоль, 1,00 экв.) и DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (241 мг, 1,14 ммоль, 4,00 экв.).

Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 2, стадия 3. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 52,7 мг (выход 36%) 1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксиамида в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,09 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,12 (br, 1H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,47 (br, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 2,65 (br, 4H), 2,40 (s, 1H), 1,39 (s, 6H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 38: 1-(*транс*-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота

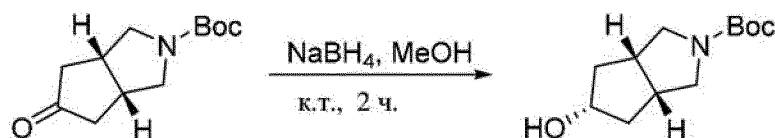


Стадия 1: получение 3-(*трет*-бутил)-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата



[00510] В колбу помещали *трет*-бутил-1H-пиразол-3-карбоксилат (138 мг, 0,822 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитрофенилхлорформиат (198 мг, 0,986 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (249 мг, 2,46 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (10 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 274 мг 3-трет-бутил-1-(4-нитрофенил)-1H-пиразол-1,3-дикарбоксилата (неочищенного) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

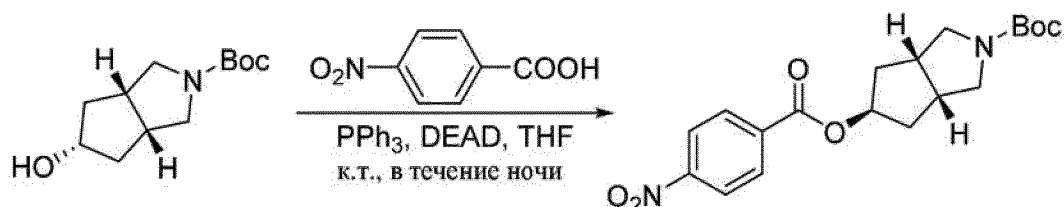
Стадия 2: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



[00511] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*, 6a*S*)-5-оксо-октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбоксилат (1,00 г, 4,44 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (15 мл). Добавляли боргидрид натрия (0,507 г, 13,4 ммоль, 3,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при

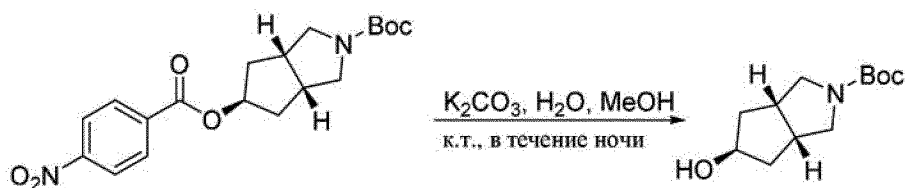
комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 15, стадия 4, с получением 0,950 г (выход 94%) (3aR,5r,6aS)-трет-бутил-5-гидрокси-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде желтого масла. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 3: получение *трет*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



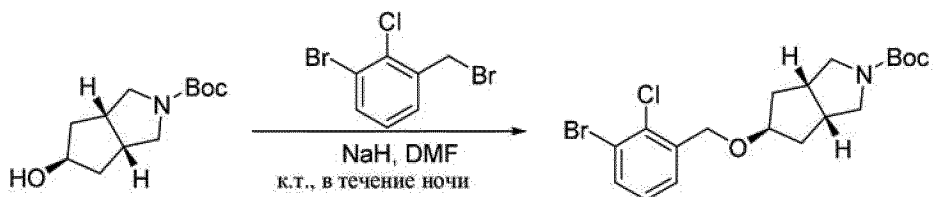
[00512] В колбу помещали (3aR,5r,6aS)-*трет*-бутил-5-гидрокси-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (2,00 г, 8,81 ммоль, 1,00 экв.), 4-нитробензойную кислоту (1,470 г, 8,80 ммоль, 2,00 экв.), трифенилфосфин (2,30 г, 8,80 ммоль, 2,00 экв.) и THF (20 мл) в атмосфере азота. Добавляли диэтилазодикарбоксилат (1,53 г, 8,80 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (40 мл), как описано в примере 15, стадия 5. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 1,8 г (выход 54%) *трет*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 377 [M+H]⁺.

Стадия 4: получение *трет*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



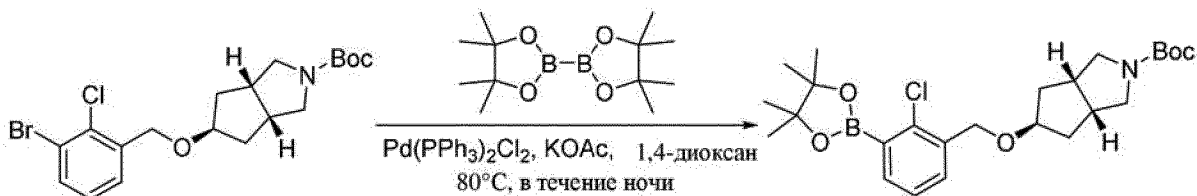
[00513] В колбу помещали *трет*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,8 г, 4,79 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (1,32 г, 9,58 ммоль, 2,00 экв.), MeOH (30 мл) и воду (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (30 мл), как описано в примере 15, стадия 6. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 900 мг (выход 82%) *трет*-бутил-(3aR,5s,6aS)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 228 [M+H]⁺.

Стадия 5: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



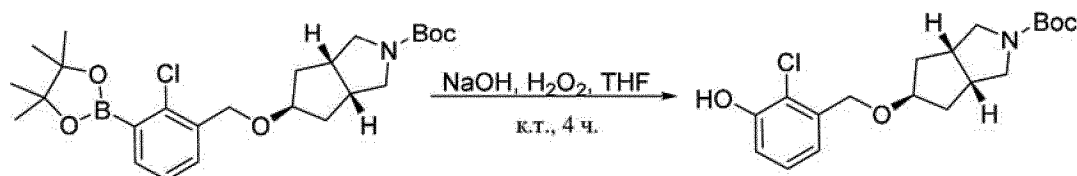
[00514] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (600 мг, 2,64 ммоль, 1,00 экв.), 1-бром-3-(бромметил)-2-хлорбензол (820 мг, 2,91 ммоль, 1,10 экв.), NaH (211 мг, 5,28 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 15, стадия 7. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 660 мг (выход 60%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 430 [M+H]⁺.

Стадия 6: получение *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



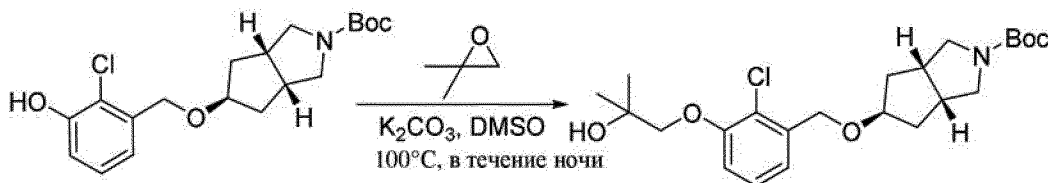
[00515] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (500 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (444 мг, 1,75 ммоль, 1,50 экв.), бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (246 мг, 0,35 ммоль, 0,30 экв.), ацетат калия (341 мг, 3,48 ммоль, 3,00 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и азот. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили с помощью воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 30 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 480 мг (выход 86%) *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 478 [M+H]⁺.

Стадия 7: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5s,6a*S*)-5-((2-хлор-3-гидроксibenзил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



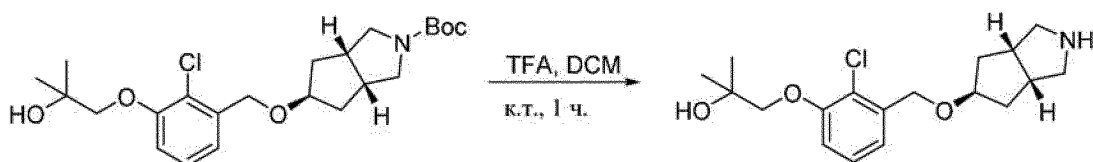
[00516] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5s,6a*S*)-5-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (430 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.), гидроксид натрия (72 мг, 1,80 ммоль, 2,00 экв.), пероксид водорода (1,80 мл, 1,80 ммоль, 2,00 экв.) и THF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре и гасили с помощью воды (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 40 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью воды (1 x 50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 260 мг *трет*-бутил-(3a*R*,5s,6a*S*)-5-((2-хлор-3-гидроксibenзил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 368 [M+H]⁺.

Стадия 8: получение *трет*-бутил-(3a*R*,5s,6a*S*)-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



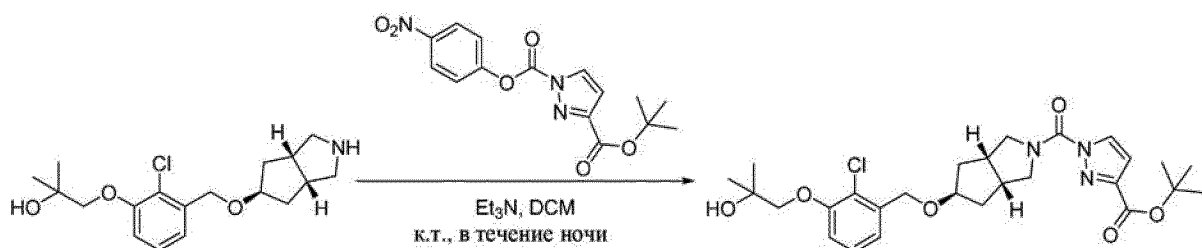
[00517] В колбу помещали *трет*-бутил-(3a*R*,5s,6a*S*)-5-((2-хлор-3-гидроксibenзил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (260 мг, 0,708 ммоль, 1,00 экв.), 2,2-диметилоксиран (61 мг, 0,850 ммоль, 1,20 экв.), карбонат калия (294 мг, 2,12 ммоль, 3,00 экв.) и DMSO (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили с помощью воды (5 мл), как описано в примере 41, стадия 1. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 200 мг (выход 64%) *трет*-бутил-(3a*R*,5s,6a*S*)-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 440 [M+H]⁺.

Стадия 9: получение 1-(2-хлор-3-(((3a*R*,5s,6a*S*)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)окси)метил)фенокси)-2-метилпропан-2-ола



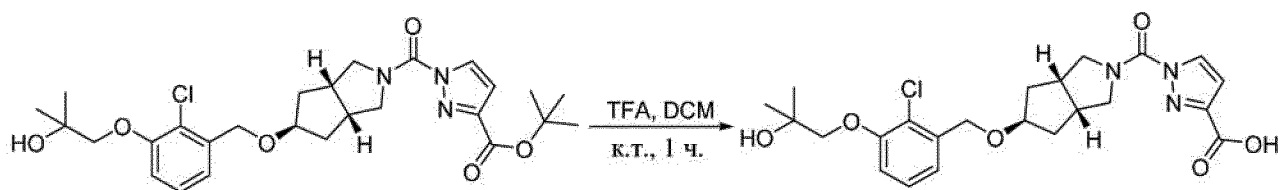
[00518] В колбу помещали *трет*-бутил-(3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (200 мг, 0,456 ммоль, 1,00 экв.), DCM (8 мл) и TFA (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт обрабатывали, как описано в примере 1, стадия 5, с получением 136 мг 1-(2-хлор-3-(((3*aR*,5*s*,6*aS*)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)окси)метил)фенокси)-2-метилпропан-2-ола (количественно) в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 340 [M+H]⁺.

Стадия 10: получение *трет*-бутил-1-(*транс*-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата



[00519] В колбу помещали 1-(2-хлор-3-(((3*aR*,5*s*,6*aS*)-октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)окси)метил)фенокси)-2-метилпропан-2-ол (136 мг, 0,401 ммоль, 1,00 экв.), 3-*трет*-бутил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол-1,3-дикарбоксилат (160 мг, 0,481 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (121 мг, 1,20 ммоль, 3,00 экв.) и DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью воды (20 мл), как описано в примере 4, стадия 3. Остаток хроматографировали на колонке из силикагеля с получением 180 мг (выход 82%) *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата в виде твердого вещества белого цвета. LCMS (ESI, масса/заряд): 534 [M+H]⁺.

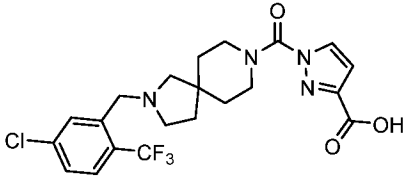
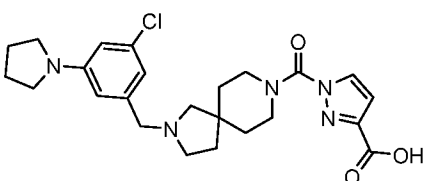
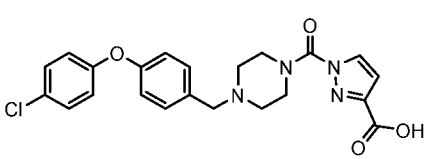
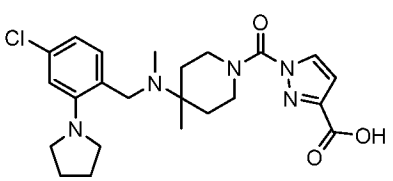
Стадия 11: получение 1-(*транс*-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты



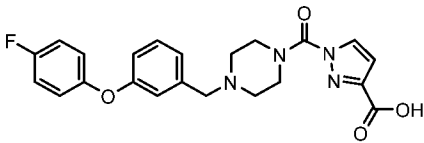
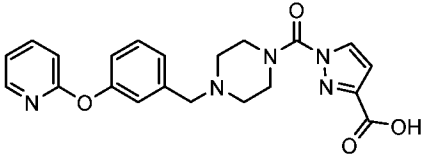
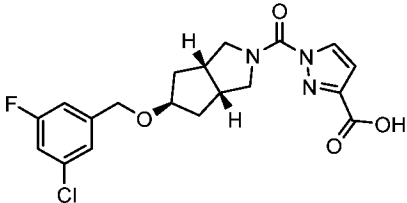
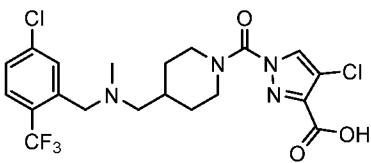
[00520] В колбу помещали *трет*-бутил-1-((3*aR*,5*s*,6*aS*)-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (180 мг, 0,338 ммоль, 1,00 экв.), DCM (8 мл) и TFA (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, как описано в примере 1, стадия 5. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной HPLC с получением 32,8 мг (выход 21%) 1-(*транс*-5-((2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 8,16 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28 (t, *J* = 4,1 Гц, 1H), 3,85 (s, 6H), 2,94 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,84 (dd, *J* = 13,1, 6,4 Гц, 2H), 1,38 (s, 6H). LCMS (ESI, масса/заряд): 495 [M+NH₄]⁺.

Примеры 39-456: примеры 39-456 получали с помощью аналогичных процедур, как описано в примерах 1-38.

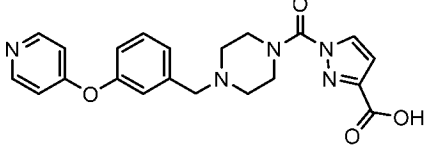
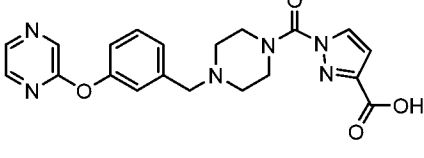
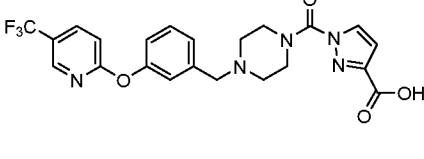
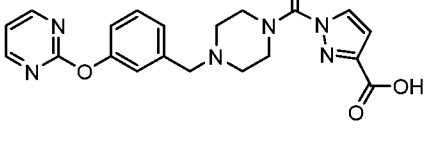
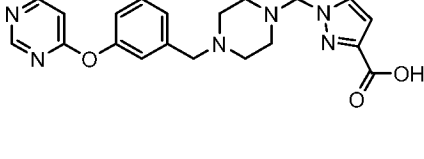
Прим.	Название	Структура	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, метанол- <i>d</i>)	MS [M+H] ⁺
9	1-(4-((4-хлор-3-(пирролидин-1-ил)бензил)(метиламино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 - 8,08 (m, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 1H), 6,95 - 7,09 (m, 1H), 6,83 - 6,87 (m, 1H), 6,71 - 6,79 (m, 1H), 3,51 - 4,25 (m, 6H), 3,30 - 3,41 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 4H), 1,71 - 1,85 (m, 2H), 1,20 (s, 3H)	460,1
10	1-(4-(3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 - 8,17 (m, 1H), 7,52 - 7,64 (m, 1H), 7,05 - 7,21 (m, 2H), 6,74 - 6,87 (m, 1H), 3,54 - 4,01 (m, 12H), 2,63 - 2,71 (m, 4H), 1,91 - 2,04 (m, 4H)	494,5
11	1-(цис-5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 6,72 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,24 - 4,45 (m, 1H), 4,15 - 4,20 (m, 1H), 3,88 - 4,06 (m, 3H), 2,83 (br, 2H), 2,18 - 2,23 (m, 2H), 1,82 - 1,85 (m, 2H)	412,4 [M+Na] ⁺
12	1-(4-((3-хлор-5-фторбензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 - 7,10 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,04 (br, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,60 - 3,66 (m, 2H), 1,99 - 2,07 (m, 2H), 1,73 - 1,83 (m, 2H)	399,1 [M+NH ₄] ⁺

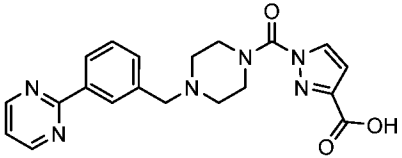
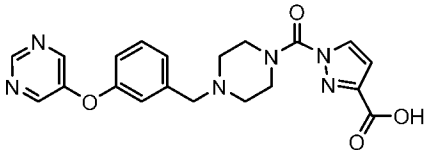
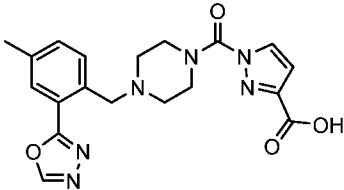
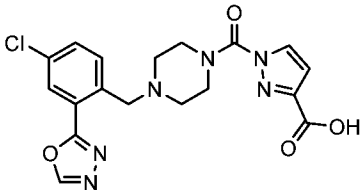
3	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,76 - 3,80 (m, 6H), 2,71 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,56 (s, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 6H)	471,4
4	1-(2-(3-хлор-5-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,85 (br, 2H), 3,69 - 3,71 (m, 2H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 6H), 1,91 - 2,08 (m, 6H), 1,76 - 1,88 (m, 4H)	472,2
5	1-(4-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 4H), 6,94 - 6,99 (m, 4H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,59 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	441,2
6	1-(4-((4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 - 8,11 (m, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,76 - 4,75 (m, 4H), 3,37 - 3,64 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,90 - 2,17 (m, 8H), 2,48 (s, 3H)	460,1

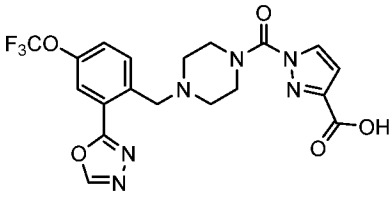
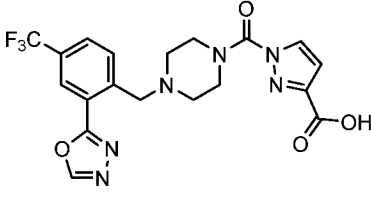
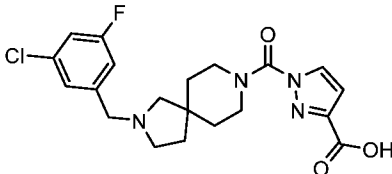
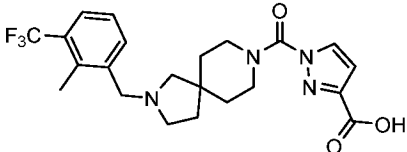
7	1-(4-((3-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 - 8,15 (m, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,90 - 4,78 (m, 4H), 3,32 - 3,83 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 1,85 - 2,27 (m, 8H), 1,49 (s, 3H)	460,3
8	(R)-1-(4-(2-(гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 (br, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,50 - 3,57 (m, 5H), 3,01 - 3,26 (m, 4H), 2,62 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,09 - 2,23 (m, 3H), 1,91 (br, 1H)	507,5
9	(S)-1-(4-(2-(гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 (br, 4H), 3,69 (s, 2H), 3,43 - 3,50 (m, 5H), 3,12 - 3,15 (m, 2H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 2,61 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,06 - 2,13 (m, 3H), 1,82 (br, 1H)	507,5
10	1-(4-(4-этинилбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,47 (s, 1H), 2,63 (t, J = 5,0 Гц, 4H)	339,0

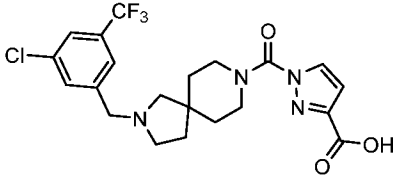
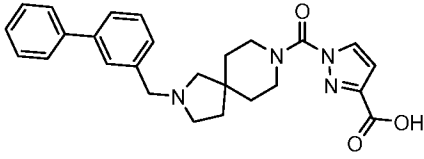
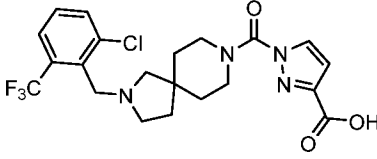
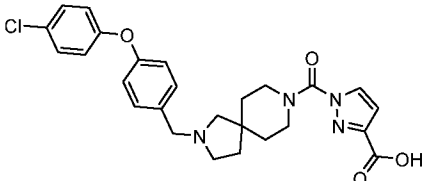
1	1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 - 7,13 (m, 6H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 (br, 4H), 3,68 (br, 2H), 2,70 (br, 4H)	425,0
2	1-(4-(3-(пиридин-2-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 - 8,14 (m, 2H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (br, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,76 (br, 2H), 2,77 (br, 4H)	408,0
3	1-(транс-5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,20 - 4,24 (m, 1H), 3,87 - 4,10 (m, 3H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 2,91 (br, 2H), 2,03 - 2,11 (m, 2H), 1,77 - 1,83 (m, 2H)	425,2 [M+NH ₄] ⁺
4	4-хлор-1-(4-(((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 1H), 4,37 - 4,40 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,08 - 3,14 (m, 2H), 2,33 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,86 - 1,93 (m, 3H), 1,22 - 1,32 (m, 2H)	493,0

5	1-(<i>транс</i> -5-((4-(4-хлорфенокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 4H), 6,95 - 7,00 (m, 4H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,60 - 4,27 (m, 5H), 2,92 (br, 2H), 2,09 - 2,12 (m, 2H), 1,77 - 1,86 (m, 2H)	499,2 [M+NH ₄] ⁺
6	1-(1-(6-(трифторметил)бензо[б]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (br, 2H), 3,92 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,12 - 3,32 (m, 4H), 2,25 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,98 - 2,00 (m, 2H), 1,60 - 1,64 (m, 2H)	507,0
7	1-(4-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,32 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,23 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,75 (s, 2H), 2,74 (br, 4H)	476,4
8	1-(2-(6-(трифторметил)бензо[б]тиофен-2-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,32 (s, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 4,02 - 4,06 (m, 1H), 3,76 - 3,84 (m, 6H), 3,63 (br, 1H), 2,02 - 2,07 (m, 2H), 1,78 - 1,83 (m, 4H)	507,2

9	1-(4-(3-(пиридин-4-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,40 - 8,42 (m, 2H), 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (br, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 1H), 6,97 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,73 (br, 2H), 2,72 (br, 4H)	408,2
0	1-(4-(3-(пиразин-2-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,07 - 7,10 (m, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,57 - 2,60 (t, J = 2,7 Гц, 4H)	409,4
1	1-(4-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,42 (br, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,79 - 3,90 (m, 6H), 2,78 (br, 4H)	476,4
2	1-(4-(3-(пиримидин-2-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,59 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,76 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	409,4
3	1-(4-(3-(пиримидин-4-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 2H), 6,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,59 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	409,0

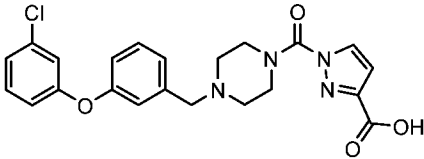
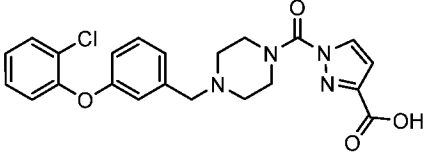
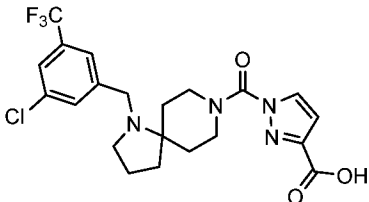
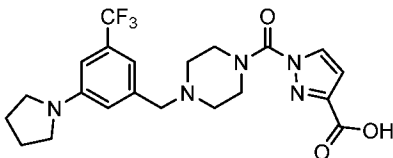
4	1-(4-(3-(пиримидин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,85 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,37 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,88 - 4,04 (m, 6H), 2,83 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	393,4
5	1-(4-(3-(пиримидин-5-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,90 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04 - 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,60 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	409,1
6	1-(4-(4-метил-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,07 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,42 - 7,44 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,78 (br, 4H), 2,80 (br, 4H), 2,43 (s, 3H)	397,5
7	1-(4-(4-хлор-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,09 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,69 (br, 4H), 2,62 - 2,64 (m, 4H)	417,4

8	1-(4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,10 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,68 (br, 4H), 2,57 - 2,59 (m, 4H)	467,4
9	1-(4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,67 (br, 4H), 2,54 - 2,56 (m, 4H)	451,5
10	1-(2-(3-хлор-5-фторбензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,13 - 4,19 (m, 2H), 3,77 (br, 2H), 3,63 - 3,68 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 3,10 (br, 2H), 1,96 - 2,01 (m, 2H), 1,68 - 1,83 (m, 4H)	421,1
11	1-(2-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,61 - 7,65 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (br, 2H), 3,72 (br, 2H), 2,90 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,86 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,75 - 1,82 (m, 4H)	451,2

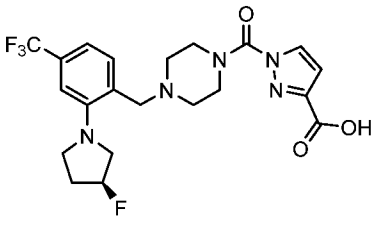
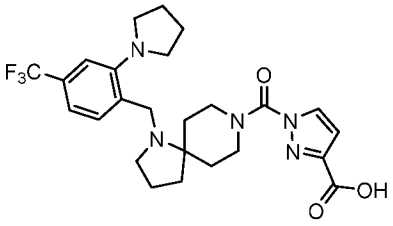
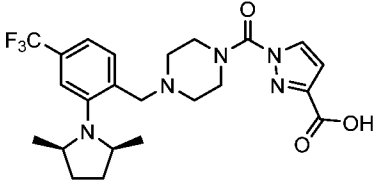
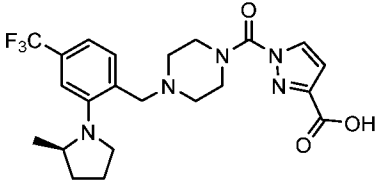
2	1-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 4H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,85 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 4H)	471,2
3	1-(2-([1,1'-бифенил]-3-илметил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 3H), 7,66 - 7,49 (m, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,86 (br, 2H), 3,68 (br, 2H), 3,42 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,06 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 4H)	445,3
4	1-(2-(2-хлор-6-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (br, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,78 (br, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,70 - 3,77 (m, 4H), 2,76 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,64 - 1,74 (m, 6H)	471,2
5	1-(2-(4-(4-хлорфенокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 4H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,82 - 3,88 (m, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 2H), 3,40 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,06 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 4H)	495,2

6	1-(1-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,54 - 4,58 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,75 - 2,80 (m, 2H), 2,00 - 2,04 (m, 4H), 1,91 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,89 (m, 2H)	471,3
7	1-(2-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,72 - 3,86 (m, 4H), 2,91 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,86 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 4H)	471,2
8	1-(2-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 3,71 - 3,80 (m, 4H), 2,94 - 3,22 (m, 4H), 1,99 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 4H)	471,2
9	1-(2-(3,5-дифторбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,82 - 3,87 (m, 2H), 3,67 - 3,72 (m, 2H), 3,25 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,01 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,75 - 1,87 (m, 4H)	405,2

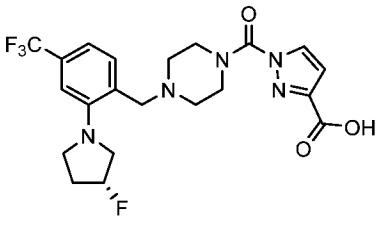
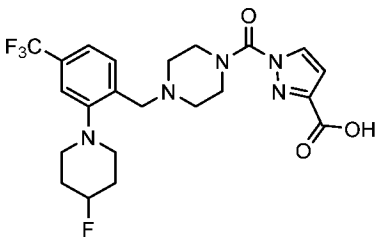
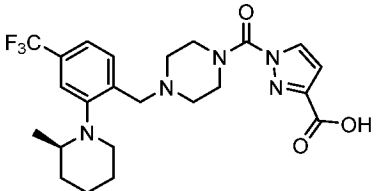
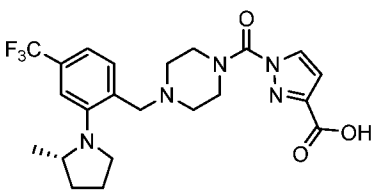
0	1-(1-(2-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,62 (br, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,10 - 3,32 (m, 4H), 2,89 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 6H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 1,61 - 1,88 (m, 2H), 1,57 - 1,60 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,0 Гц, 6H)	534,3
1	1-(4-((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,47 - 4,52 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,06 - 3,14 (m, 2H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,93 - 1,96 (m, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 2H)	445,1
2	1-(1-(2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 (br, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,92 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 3,60 - 3,75 (m, 4H), 3,07 - 3,29 (m, 4H), 2,14 - 2,26 (m, 4H), 1,88 - 2,06 (m, 6H), 1,66 - 1,85 (m, 2H)	548,3
3	1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,88 (br, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 4H), 2,61 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 1,96 - 2,03 (m, 4H)	452,0

4	1-(4-(3-(3-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,35 - 7,47 (m, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,73 (s, 2H), 2,72 - 2,76 (m, 4H)	441,2
5	1-(4-(3-(2-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 6,85 - 6,88 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,76 - 2,88 (m, 4H)	441,2
6	1-(1-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,75 (m, 3H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,55 - 4,59 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,09 - 3,32 (m, 2H), 2,89 - 2,94 (m, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 4H), 1,91 - 1,99 (m, 2H), 1,71 - 1,89 (m, 2H).	471,0
7	1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,93 (br, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,34 - 3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,32 (m, 2H), 2,74 - 2,78 (m, 4H), 2,04 - 2,10 (m, 4H)	452,0

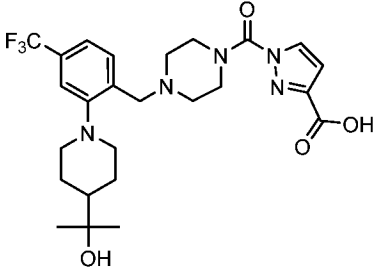
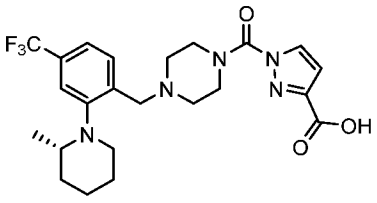
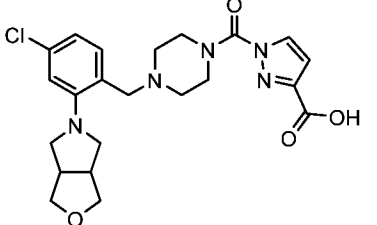
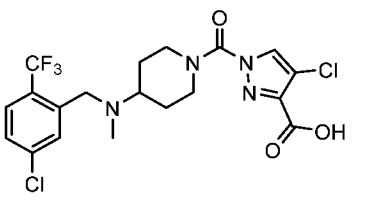
8	1-(1-(3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 - 6,80 (m, 2H), 4,76 (br, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,34 - 3,56 (m, 4H), 3,09 - 3,32 (m, 4H), 2,26 - 2,46 (m, 4H), 1,96 - 2,12 (m, 6H), 1,81 - 1,85 (m, 2H)	506,1
9	1-(2-метил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,28 - 7,43 (m, 6H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,63 (br, 1H), 4,20 - 4,25 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 2,87 - 2,91 (m, 1H), 2,77 - 2,81 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,38 - 2,43 (m, 1H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H)	419,2
10	1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,92 - 7,94 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 6,79 (s, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,21 - 3,32 (m, 4H), 2,60 - 2,63 (m, 4H), 1,99 - 2,05 (m, 4H)	452,0
11	1-(4-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,78 (s, 2H), 2,67 (t, $J = 5,0$ Гц, 4H)	416,9

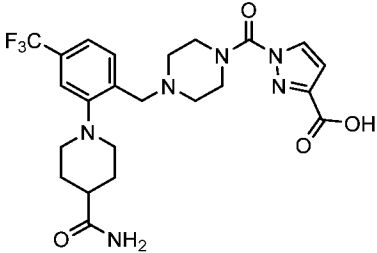
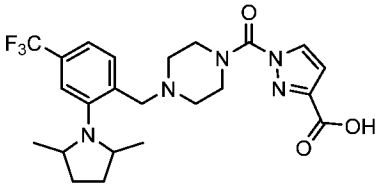
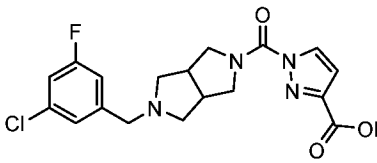
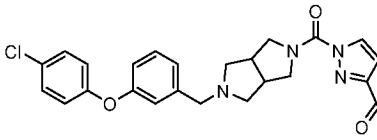
2	(S)-1-(4-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 - 7,21 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,76 (br, 2H), 3,46 - 3,69 (m, 3H), 3,21 - 3,26 (m, 1H), 2,65 - 2,67 (m, 4H), 2,22 - 2,34 (m, 2H)	470,5
3	1-(1-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,70 (br, 2H), 4,39 (br, 2H), 3,19 - 3,24 (m, 8H), 2,56 (br, 4H), 2,02 - 2,08 (m, 6H), 1,80 - 1,84 (m, 2H)	506,1
4	1-(4-(2-((2R,5S)-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 - 4,02 (m, 6H), 3,06 - 3,20 (m, 2H), 2,55 - 2,67 (m, 4H), 2,05 - 2,12 (m, 2H), 1,53 - 1,58 (m, 2H), 0,90 (d, J = 6,0 Гц, 6H)	480,3
5	(R)-1-(4-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,60 - 3,90 (m, 7H), 3,56 - 3,58 (m, 1H), 2,81 - 2,87 (m, 1H), 2,70 (br, 4H), 2,21 - 2,23 (m, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,88 (m, 1H), 1,52 - 1,70 (m, 1H), 0,98 - 1,02 (m, 3H)	466,5

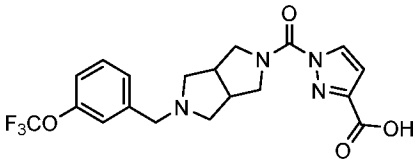
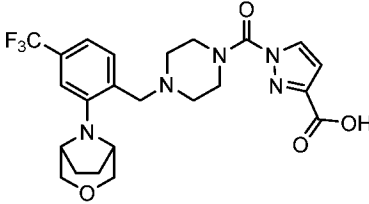
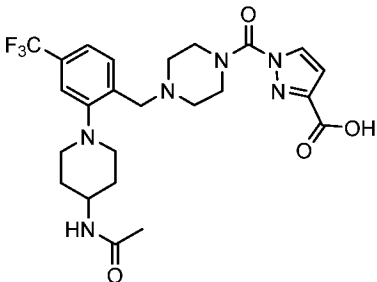
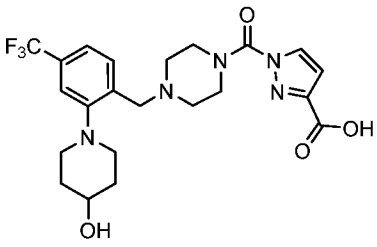
6	1-(5-(4-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 - 8,30 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,73 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 7,59 - 7,66 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,80 - 4,27 (m, 6H), 2,97 - 3,14 (m, 4H), 2,63 - 2,92 (d, J = 6,4 Гц, 2H)	409,1
7	1-(4-(4-хлор-2-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,12 - 3,17 (m, 8H), 2,72 - 2,74 (m, 4H), 2,29 (br, 1H), 0,74 (br, 4H)	473,0
8	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 3H), 7,19 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,92 - 7,01 (m, 3H), 6,82 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,92 (br, 4H), 3,76 (br, 2H), 2,79 (br, 4H)	441,4
9	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,49 (br, 1H), 3,54 - 3,90 (m, 6H), 2,60 - 2,76 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,75 - 1,77 (m, 6H)	470,2
10	1-(4-(2-(пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,88 - 3,90 (m, 6H), 2,92 (br, 4H), 2,77 (br, 4H), 1,76 - 1,77 (m, 4H), 1,63 (br, 2H)	466,5

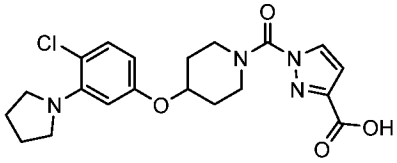
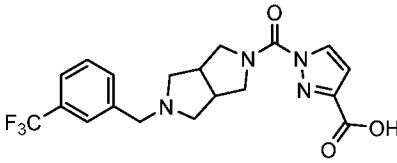
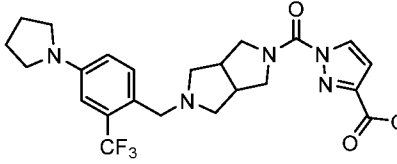
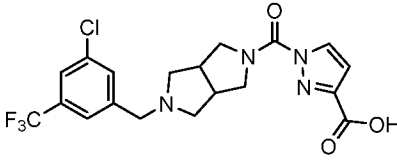
01	(<i>R</i>)-1-(4-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,27 - 5,41 (m, 1H), 3,71 - 4,04 (m, 6H), 3,45 - 3,71 (m, 3H), 3,21 - 3,26 (m, 1H), 2,55 - 2,89 (m, 4H), 2,24 - 2,36 (m, 2H)	470,5
02	1-(4-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,69 - 4,88 (m, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,79 (br, 2H), 3,11 - 3,17 (m, 2H), 2,88 - 2,95 (m, 2H), 2,70 (br, 4H), 2,08 - 2,18 (m, 1H), 1,89 - 2,05 (m, 3H)	484,5
03	(<i>R</i>)-1-(4-(2-(2-метилпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 6H), 3,02 - 3,11 (m, 2H), 2,69 (br, 4H), 2,57 - 2,64 (m, 1H), 1,83 - 1,88 (m, 2H), 1,70 - 1,75 (m, 2H), 1,44 - 1,56 (m, 2H), 0,83 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H)	480,5
04	(<i>S</i>)-1-(4-(2-(2-метилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,63 - 3,90 (m, 7H), 3,57 - 3,61 (m, 1H), 2,82 - 2,87 (m, 1H), 2,70 (br, 4H), 2,12 - 2,26 (m, 1H), 1,98 - 1,99 (m, 1H), 1,84 - 1,91 (m, 1H), 1,61 - 1,68 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H)	466,5

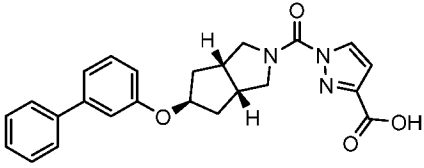
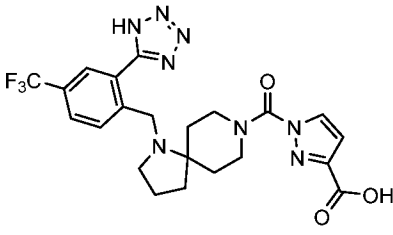
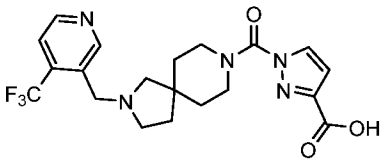
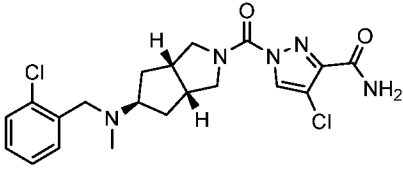
05	1-(4-(2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,99 - 7,01 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,80- 3,95 (m, 10H), 3,66 - 3,68 (m, 2H), 2,77 (br, 4H), 1,96 - 2,05 (m, 4H)	460,4
06	1-(4-(2-(тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,96 (br, 8H), 3,74 - 3,79 (m, 2H), 3,02 - 3,20 (m, 4H), 3,02 (br, 2H), 2,82 (br, 4H)	494,5
07	1-(4-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,86 -3,91 (m, 6H), 3,30 - 3,19 (m, 4H), 2,80 (br, 4H), 2,06 - 1,92 (m, 4H)	418,5
08	1-(4-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,10 - 3,13 (m, 4H), 2,69 - 2,72 (m, 4H), 2,12 - 2,24 (m, 4H)	502,5

09	1-(4-(2-(4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,89 (br, 6H), 3,24 - 3,27 (m, 2H), 2,70524,5 - 2,77 (m, 6H), 1,89 - 1,92 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 2H), 1,44 - 1,50 (m, 1 H), 1,25 (s, 6H)	
10	(S)-1-(4-(2-(2-метилпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,84 - 3,90 (m, 6H), 3,02 - 3,04 (m, 2H), 2,71 (br, 4H), 2,57 - 2,62 (m, 1H), 1,84 - 1,85 (m, 2H), 1,69 - 1,72 (m, 2H), 1,41 - 1,58 (m, 2H), 0,82 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H)	480,2
11	1-(4-(4-хлор-2-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,93 - 4,91 (m, 10H), 3,11 - 3,16 (m, 4H), 2,96 - 3,01 (m, 6H)	460,4
12	4-хлор-1-(4-((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 4,49 - 4,53 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,05 - 3,16 (m, 2H), 2,84479,1 - 2,89 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,93 - 2,03 (m, 2H), 1,71 - 1,81 (m, 2H)	

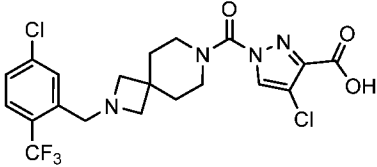
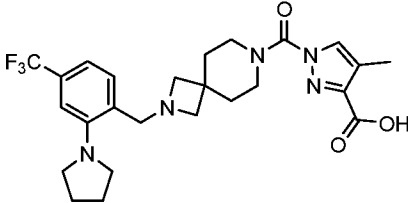
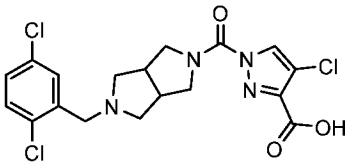
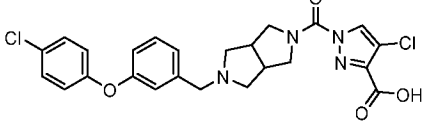
13	1-(4-(2-(4-карбамоилпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,73 (m, 1H), 7,39 - 7,41 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,83 - 3,89 (m, 6H), 3,24 - 3,30 (m, 2H), 2,66 - 2,85 (m, 6H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 1,95 - 1,98 (m, 4H)	509,2
14	1-(4-(2-(2,5-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 3,96 (br, 2H), 3,87 (br, 4H), 3,16 - 3,20 (m, 2H), 2,68 (br, 4H), 2,06 - 2,12 (m, 2H), 1,54 - 1,58 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,0 Гц, 6H)	480,3
15	1-(5-(3-хлор-5-фторбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 - 7,18 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,98 (br, 6H), 3,08 (br, 4H), 2,91 - 2,93 (m, 2H)	393,1
16	1-(5-(3-(4-хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 6,97 - 7,00 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,96 - 4,30 (m, 6H), 3,35 (br, 1H), 3,33 - 3,34 (m, 1H), 3,13 (br, 2H), 3,03 - 3,06 (m, 2H)	467,4

17	1-(5-(3-(трифторметокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,96 - 4,12 (m, 6H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 3,00 - 3,11 (m, 4H)	425,2
18	1-(4-(2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 3,81 - 3,85 (m, 8H), 3,68 - 3,70 (m, 2H), 2,70 (br, 4H), 2,03 - 2,08 (m, 2H), 1,95 - 1,99 (m, 2H)	494,5
19	1-(4-(2-(4-ацетамидопиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 7H), 3,18 - 3,21 (m, 2H), 2,83 - 2,88 (m, 2H), 2,74 (br, 4H), 1,97 - 2,01 (m, 5H), 1,67 - 1,76 (m, 2H)	523,3
20	1-(4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 6,86 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,77 - 3,89 (m, 7H), 3,16 - 3,32 (m, 2H), 2,76 - 2,85 (m, 6H), 1,92 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 2H)	482,5

21	1-(4-(4-хлор-3-(пирролидин-1-ил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,87 - 4,05 (m, 2H), 3,69 - 3,85 (m, 2H), 3,36 - 3,47 (m, 4H), 1,77 - 2,20 (m, 8H)	419,3
22	1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 - 7,78 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,96 (br, 4H), 3,23 - 3,32 (m, 2H), 2,99 - 3,11 (m, 4H)	409,4
23	1-(5-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 3H), 3,51 - 4,61 (m, 6H), 3,28 - 3,37 (m, 6H), 2,92 - 3,18 (m, 4H), 2,05 (br, 4H)	478,5
24	1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,22 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,66 - 7,79 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,69 - 4,16 (m, 6H), 3,04 (br, 4H), 2,84 (br, 2H)	443,1

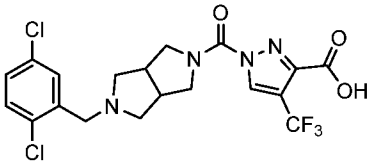
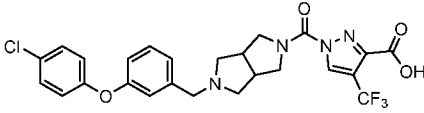
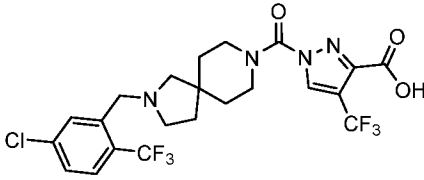
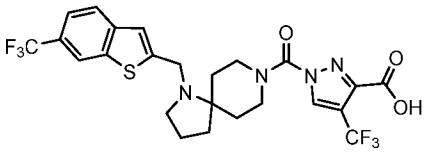
25	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,23 (m, 1H), 7,54 - 7,69 (m, 2H), 7,24 - 7,51 (m, 4H), 7,08 - 7,23 (m, 2H), 6,87 - 6,98 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,03 - 5,16 (m, 1H), 3,50 - 4,41 (m, 4H), 2,88 - 3,13 (m, 2H), 2,10 - 2,40 (m, 2H), 1,87 - 2,10 (m, 2H)	435,2 [M+NH ₄] ⁺
26	1-(1-(2-(1Н-тетразол-5-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,45 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,43 - 4,68 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,36 - 3,58 (m, 4H), 2,45 - 2,70 (m, 4H), 2,15 - 2,22 (m, 4H)	505,5
27	1-(2-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,73 - 3,90 (m, 4H), 2,74 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 6H)	438,3
28	4-хлор-1-(<i>транс</i> -5-((2-хлорбензил)(метиламино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,96 - 4,15 (m, 2H), 3,60 - 3,77 (m, 4H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94 - 2,02 (m, 2H), 1,61 (s, 2H)	436,0

29	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,87 (s, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 3H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 3H), 3,85 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,60 - 2,63 (m, 4H), 2,26 (s, 3H)	455,2
30	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,33 (s, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 3,66 - 3,86 (m, 6H), 2,75 - 2,79 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,27 - 2,29 (m, 3H), 1,70 - 1,85 (m, 6H)	485,2
31	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нон-ан-7-карбонил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,89 (br, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 7,50 - 7,53 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,47 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (m, 4H)	471,2
32	4-хлор-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,20 (s, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 3H), 7,18 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,99 - 7,02 (m, 3H), 3,89 (br, 4H), 3,70 - 3,74 (m, 2H), 2,72 (br, 4H)	475,1
33	4-хлор-1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,67 - 3,84 (m, 4H), 2,97 - 3,02 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 2H), 1,74 - 1,86 (m, 4H)	505,0

34	4-хлор-1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (s, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 4,23 - 4,27 (m, 2H), 3,65 - 3,82 (m, 8H), 1,93 - 1,97 (m, 4H)	491,0
35	4-метил-1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,83 (s, 1H), 7,53 - 7,55 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,74 - 3,75 (m, 8H), 3,24 - 3,32 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,91 - 2,06 (m, 8H)	506,1
36	4-хлор-1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,24 (s, 1H), 7,53 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 3,79 - 4,01 (m, 6H), 2,98 (br, 2H), 2,70 - 2,82 (m, 4H)	443,0
37	4-хлор-1-(5-(3-(4-хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,21 (s, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 3H), 7,22 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 3H), 3,98 - 4,04 (m, 6H), 3,19 - 3,22 (m, 2H), 3,10 (br, 2H), 2,97 - 3,00 (m, 2H)	501,1

38	4-хлор-1-(2-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,79 - 6,86 (m, 2H), 4,22 (br, 2H), 3,82 (br, 2H), 3,71 (br, 2H), 3,52 - 3,61 (m, 4H), 3,26 (br, 2H), 3,11 (br, 2H), 2,04 - 2,08 (m, 4H), 1,99 - 2,01 (m, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 4H)	540,2
39	4-хлор-1-(1-((6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-ил)метил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (s, 2H), 7,86 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,49 - 4,53 (m, 2H), 4,11 (br, 2H), 3,13 - 3,22 (m, 2H), 2,93 - 2,98 (m, 2H), 1,84 - 2,03 (m, 6H), 1,59 - 1,64 (m, 2H)	527,0
40	4-хлор-1-(5-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,24 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 3,79 - 4,22 (m, 6H), 3,42 (br, 2H), 3,33 - 3,35 (m, 3H), 3,24 - 3,28 (m, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 4H), 1,99 - 2,08 (m, 4H)	512,3
41	1-(5-(4-(1Н-тетразол-5-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 2H), 7,83 - 7,86 (m, 1H), 4,24 (br, 6H), 2,89 (br, 2H), 2,57 - 2,73 (m, 4H)	511,4

42	1-(4-(4-(1H-тетразол-5-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-4-хлор-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,38 (s, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 2H), 8,00 - 8,03 (m, 1H), 3,81 - 3,84 (m, 6H), 2,65 (t, J = 4,6 Гц, 4H)	484,9
43	1-(5-((2-хлорбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,46 (s, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,82 - 4,19 (m, 5H), 2,83 (br, 2H), 2,16 (br, 2H), 1,82 - 1,87 (m, 2H)	480,0 [M+Na] ⁺
44	1-(4-(4-этинилбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,63 (br, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,54 (t, J = 4,7 Гц, 4H)	338,0
45	4-хлор-1-(4-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,28 - 8,30 (m, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 7,80 - 7,82 (m, 2H), 7,68 - 7,70 (m, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 6,95 - 6,99 (m, 1H), 3,77 - 4,15 (m, 6H), 2,61 (br, 4H)	533,0

46	1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 1H), 3,65 (s, 7H), 2,87 (br, 2H), 2,50 - 2,58 (m, 4H)	476,9
47	1-(5-(3-(4-хлорфенокси)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,45 (s, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 6,90 - 7,10 (m, 4H), 4,00 (br, 6H), 3,10 (br, 6H)	535,0
48	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,54 - 3,80 (m, 4H), 2,72 - 2,77 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,74 - 1,95 (m, 6H)	539,5
49	4-(трифторметил)-1-(1-((6-(трифторметил)бензо[<i>b</i>]тиофен-2-ил)метил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,41 - 4,45 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 2,97 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 1,86 - 2,05 (m, 6H), 1,64 - 1,68 (m, 2H)	561,2

50	1-(2-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,41 (s, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,63 - 3,80 (m, 4H), 3,30 - 3,32 (m, 4H), 3,23 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,96 - 2,04 (m, 6H), 1,67 - 1,86 (m, 4H)	574,3
51	4-хлор-1-(5-(3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиразол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (s, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,70 - 4,28 (m, 6H), 3,27 - 3,32 (m, 6H), 3,05 - 3,11 (m, 4H), 2,00 - 2,03 (m, 4H)	512,5
52	1-(2-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,83 - 3,87 (m, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 2H), 3,09 (t, J = 1,8 Гц, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,96 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,73 - 1,85 (m, 4H)	455,2
53	1-(2-(3-(трифторметокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 3H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 3,60 - 3,71 (m, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,00 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 4H)	453,2

54	1-(2-(3-хлор-4-метилбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,35 - 3,38 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,84 - 3,89 (m, 2H), 3,66 - 3,71 (m, 2H), 3,32 - 3,40 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 4H)	417,2
55	1-(2-(3-метил-4-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,83 - 3,88 (m, 2H), 3,67 - 3,72 (m, 2H), 3,30 - 3,32 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 4H)	451,3
56	1-(5-([1,1'-бифенил]-3-илметил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 - 7,64 (m, 3H), 7,33 - 7,49 (m, 4H), 7,11 - 7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,63 - 4,37 (m, 6H), 3,33 - 3,42 (m, 2H), 2,97 - 3,18 (m, 4H)	417,2
57	1-(транс-5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидрооциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (m, 1H), 7,61 - 7,72 (m, 1H), 7,40 - 7,61 (m, 3H), 6,77 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 3,50 - 4,20 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,00 - 2,23 (m, 2H), 1,68 - 1,94 (m, 2H)	441,2 [M+NH ₄] ⁺

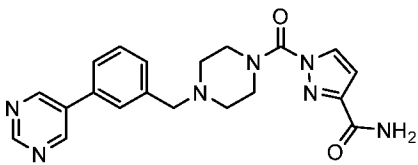
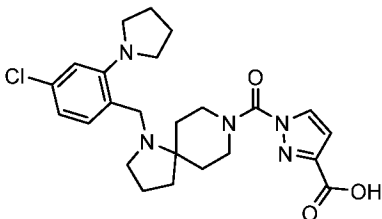
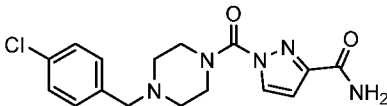
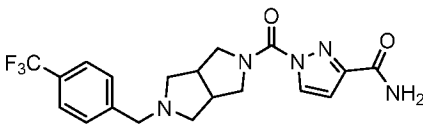
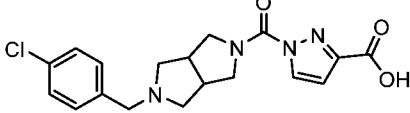
58	1-(<i>транс</i> -5-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (m, 1H), 7,28 - 7,43 (m, 3H), 7,06 - 7,19 (m, 1H), 6,87 - 7,03 (m, 4H), 6,75 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,43 - 4,32 (m, 5H), 2,90 (s, 2H), 1,99 - 2,18 (m, 2H), 1,70 - 1,91 (m, 2H)	504,2 [M+Na] ⁺
59	1-(<i>транс</i> -5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 - 4,37 (m, 1H), 3,47 - 4,19 (m, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,45 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 1,99 - 2,23 (m, 2H), 1,77 - 1,91 (m, 2H)	460,2 [M+Na] ⁺
60	1-(4-((2-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,17 (br, 4H), 3,70 (br, 2H), 3,11 - 3,28 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,01 - 2,21 (m, 4H), 1,87 (br, 2H), 1,50 - 1,66 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,1 Гц, 6H)	522,3
61	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 6,99 - 7,07 (m, 2H), 6,92 - 6,95 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,62 - 2,67 (m, 4H)	459,2

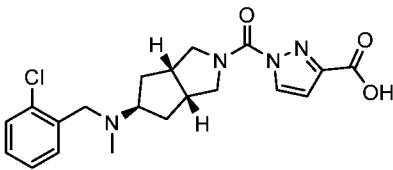
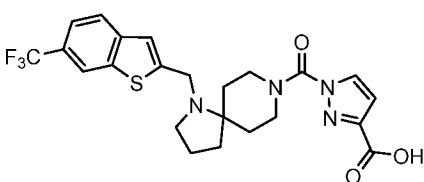
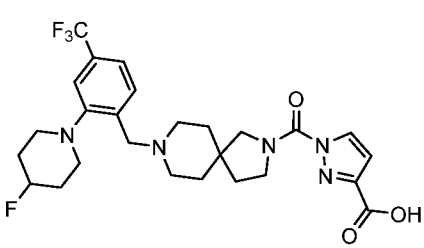
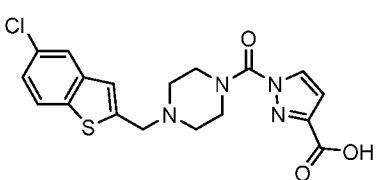
62	1-(2-(3,5-дихлорбензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 3H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 - 3,88 (m, 2H), 3,70 - 3,78 (m, 2H), 3,20 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,99 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 4H)	437,1
63	1-(<i>цис</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илметил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 - 7,82 (m, 1H), 7,60 - 7,63 (m, 2H), 7,46 - 7,60 (m, 2H), 7,30 - 7,42 (m, 3H), 6,69 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,00 (br, 4H), 3,62 - 3,74 (m, 1H), 2,82 (br, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,46 - 2,55 (m, 2H), 1,89 - 2,04 (m, 2H)	445,2
64	1-(<i>цис</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 - 8,14 (s, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 2H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,37 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 - 7,07 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 6,77 - 6,87 (m, 1H), 6,64 - 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,92 - 5,02 (m, 1H), 3,70 - 4,44 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,23 - 2,40 (m, 2H), 1,81 - 2,00 (m, 2H)	435,3 [M+NH ₄] ⁺
65	1-(4-(2-хлор-4-морфолинобензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 6,89 - 6,96 (m, 2H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 6,67 (br, 1H), 5,56 (br, 1H), 3,84 - 3,88 (m, 8H), 3,63 (br, 2H), 3,15 - 3,18 (m, 4H), 2,63 (br, 4H)	433,2

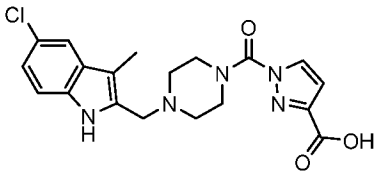
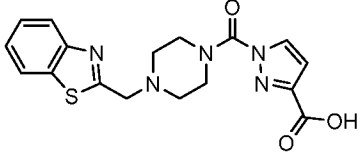
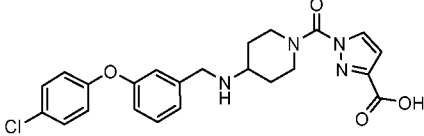
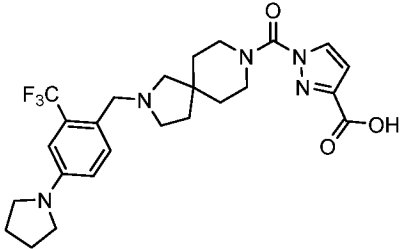
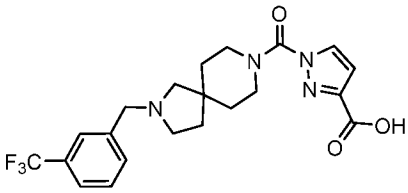
66	1-(5-(4-хлор-3-(тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,94 - 4,40 (m, 8H), 3,94 - 3,64 (m, 2H), 3,31 - 3,36 (m, 2H), 3,08 - 3,30 (m, 8H), 2,92 - 2,99 (m, 2H)	486,2
67	1-(4-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 - 6,79 (m, 3H), 3,86 (br, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,28 - 3,32 (m, 4H), 2,65 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,02 - 2,06 (m, 4H)	452,2
68	1-(2-(3-хлор-4-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,84 - 3,89 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,37 - 3,45 (m, 6H), 3,22 (s, 2H), 2,05 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 4H), 1,83 - 1,75 (m, 4H)	472,2
69	1-(2-(2-хлор-4-морфолинобензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,95 - 6,99 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,81 - 3,88 (m, 6H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,45 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,32 - 3,33 (m, 2H), 3,21 - 3,24 (m, 4H), 2,06 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 4H)	488,2

70	1-(2-((3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 3H), 7,68 - 7,66 (m, 2H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,81 (br, 2H), 3,74 (br, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,85 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 4H)	513,3
71	1-(2-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,83 (br, 2H), 3,72 (br, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,27 - 3,30 (m, 1H), 3,10 - 3,25 (m, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 6H), 1,86 - 1,74 (m, 4H)	472,3
72	1-(<i>транс</i> -5-((3-метил-4-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пирол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 - 8,23 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,53 - 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 2H), 6,70 - 6,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 3,38 - 4,21 (m, 4H), 2,82 - 3,03 (s, 2H), 2,43 - 2,56 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,02 - 2,22 (m, 2H), 1,73 - 1,91 (m, 2H)	438,2
73	1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 - 7,12 (m, 2H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,57 (br, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,22 - 3,26 (m, 4H), 2,56 (br, 4H), 1,93 - 2,00 (m, 4H)	451,2

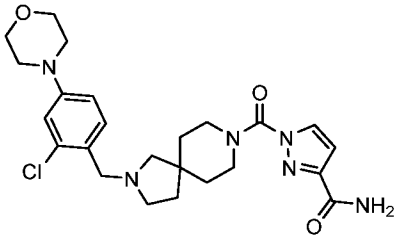
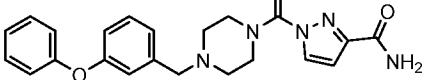
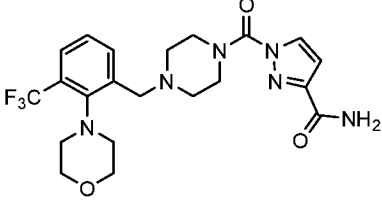
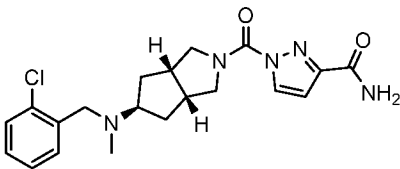
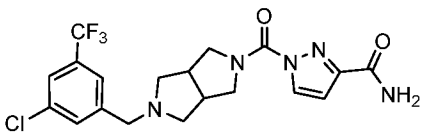
74	1-(1-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,09 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 2H), 6,91 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,53 (br, 1H), 4,53 - 4,56 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,13 - 3,17 (m, 6H), 2,64 - 2,67 (m, 2H), 1,81 - 1,95 (m, 10H), 1,58 (br, 2H)	505,3
75	1-(4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,50 (br, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,60 - 2,63 (m, 4H)	383,2
76	1-(4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,08 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 - 7,53 (m, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,56 (br, 1H), 4,52 - 4,56 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,04 - 3,10 (m, 2H), 2,74 - 2,79 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 - 1,98 (m, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 2H)	410,2
77	1-(4-(3-(пиридазин-4-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,80 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,09 - 8,10 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,69 - 6,73 (m, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,63 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	409,2
78	1-(2-(3-хлор-5-фторбензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,46 (br, 1H), 3,62 - 3,81 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,63 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,68 - 1,79 (m, 6H)	420,2

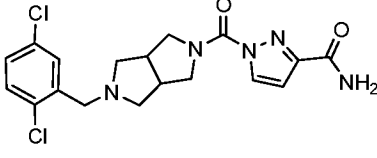
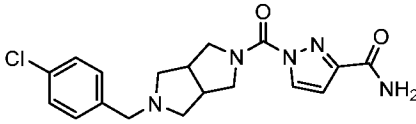
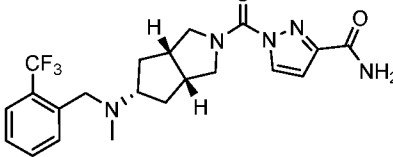
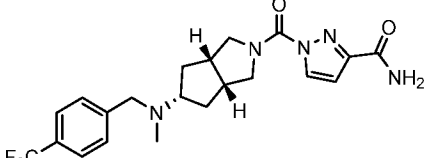
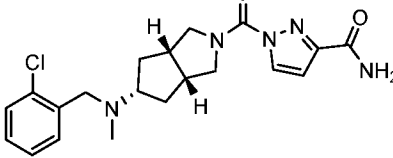
79	1-(4-(3-(пиримидин-5-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		δ 9,22 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,46 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,44 (br, 1H), 4,00 (br, 4H), 3,67 (br, 2H), 2,62 (br, 4H)	392,2
80	1-(1-(4-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)-1,8-дизаспиرو[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,70 (br, 2H), 4,31 (br, 2H), 3,05 - 3,24 (m, 8H), 2,15 - 2,41 (m, 4H), 1,90 - 2,10 (m, 6H), 1,77 - 1,82 (m, 2H)	472,3
81	1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 4H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,70 (br, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,53 - 2,56 (m, 4H)	348,0
82	1-(5-(4-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(DMSO- d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 - 7,73 (m, 2H), 7,42 - 7,60 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 3,43 - 4,16 (m, 6H), 2,85 (s, 2H), 2,53 - 2,60 (m, 2H), 2,41 - 2,51 (m, 2H)	408,2
83	1-(5-(4-хлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (s, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 3,70 - 4,50 (m, 6H), 3,37 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,96 - 3,10 (m, 2H)	375,1

84	1-(<i>транс</i> -5-((2-хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,65 (m, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,28 - 7,43 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,76 - 4,30 (m, 5H), 3,42 - 3,75 (m, 2H), 2,75 - 3,08 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,00 - 2,25 (m, 4H)	403,2
85	1-(1-((6-(трифторметил)бензо[б]тиофен-2-ил)метил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,84 - 7,87 (m, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,53 - 4,57 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,09 - 3,32 (m, 2H), 2,88 - 2,92 (m, 2H), 1,92 - 2,03 (m, 4H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 1,57 - 1,62 (m, 2H)	493,0
86	1-(8-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(Хлороформ- d) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 - 7,82 (m, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,78 - 4,94 (m, 1H), 4,36 (br, 1H), 3,77 - 4,22 (m, 4H), 3,39 - 3,53 (m, 2H), 3,08 - 3,57 (m, 3H), 2,67 - 2,81 (m, 4H), 1,67 - 2,08 (m, 10H)	538,1
87	1-(4-((5-хлорбензо[б]тиофен-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 - 8,15 (m, 1H), 7,64 - 7,85 (m, 2H), 7,18 - 7,33 (m, 2H), 6,80 - 6,89 (m, 1H), 3,78 - 4,02 (m, 6H), 2,61 - 2,78 (m, 4H)	405,4

88	1-(4-((5-хлор-3-метил-1H-индол-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 6,98 - 7,06 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,60 - 3,83 (m, 6H), 2,37 - 2,62 (m, 4H), 2,20 (s, 3H)	424,0 [M+Na] ⁺
89	1-(4-(бензо[d]тиазол-2-илметил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,90 - 8,10 (m, 2H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 4H), 2,70 - 2,85 (m, 4H)	372,2
90	1-(4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,37 - 7,63 (m, 3H), 7,24 - 7,26 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,93 - 7,06 (m, 3H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,70 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,01 - 3,32 (m, 4H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 1,60 - 1,91 (m, 2H)	455,1
91	1-(2-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,60 (m, 1H), 6,76 - 6,85 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,73 - 3,84 (m, 2H), 3,57 - 3,71 (m, 2H), 3,328 - 3,46 (m, 6H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 2,01 - 2,10 (m, 6H), 1,81 - 1,87 (m, 4H)	506,3
92	1-(2-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,82 (br, 2H), 3,56 - 3,70 (m, 2H), 3,17 - 3,32 (m, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 2,02 - 2,05 (m, 2H), 1,80 - 1,96 (m, 4H)	437,2

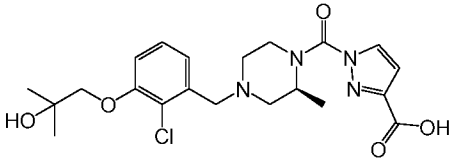
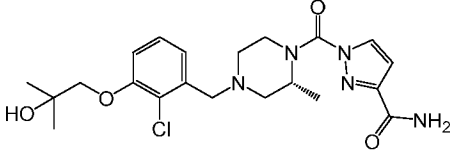
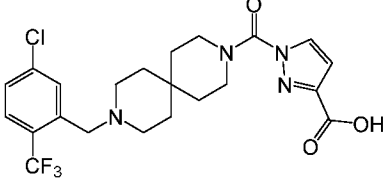
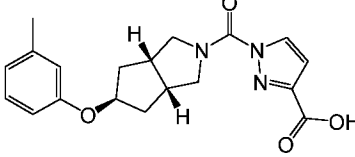
93	1-(<i>цис</i> -5-((3-хлор-5-(фторбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 - 7,06 (m, 1H), 6,97 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,15 - 4,35 (m, 1H), 4,07 - 4,12 (m, 2H), 3,07 - 3,96 (m, 2H), 2,80 (br, 2H), 2,12 - 2,19 (m, 2H), 1,78 - 1,82 (m, 2H)	430,1 [M+Na] ⁺
94	1-(<i>транс</i> -5-((4-(4-хлорфенокси)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 2H), 6,97 - 7,06 (m, 4H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,82 - 3,87 (m, 5H), 2,98 (br, 2H), 2,17 - 2,20 (m, 2H), 2,01 - 2,03 (m, 2H)	481,2
95	1-(2-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,48 (br, 1H), 6,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (br, 2H), 5,43 (br, 1H), 3,65 - 3,71 (m, 6H), 3,30 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 2,64 (br, 2H), 2,44 (br, 2H), 2,03 (t, J = 6,6 Гц, 4H), 1,72 (br, 6H)	505,3
96	1-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 3H), 6,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,55 (br, 1H), 3,51 - 3,91 (m, 6H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,75 - 1,76 (m, 6H)	470,2

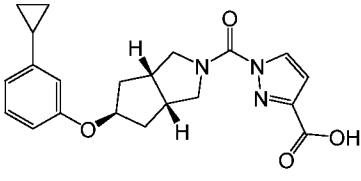
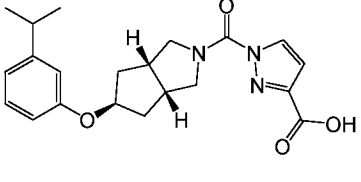
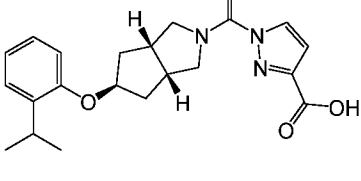
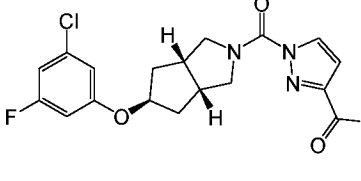
97	1-(2-(2-хлор-4-морфолинобензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,05 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,27 (br, 1H), 6,87 - 6,91 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,46 (br, 1H), 3,83 - 3,86 (m, 4H), 3,64 - 3,77 (m, 6H), 3,13 - 3,17 (m, 4H), 2,69 (br, 2H), 2,51 (br, 2H), 1,73 (br, 6H)	487,3
98	1-(4-(3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,09 (s, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 3H), 6,69 - 7,13 (m, 7H), 6,66 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 2,54 - 2,57 (m, 4H)	406,2
99	1-(4-(2-морфолино-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,10 - 8,12 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 6,88 - 6,91 (m, 1H), 6,75 (br, 1H), 6,23 - 6,41 (m, 1H), 3,76 - 3,86 (m, 8H), 3,68 (s, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 2H), 2,60 - 2,61 (m, 4H)	467,0
00	1-(<i>транс</i> -5-((2-хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,40 - 7,60 (m, 1H), 7,36 - 7,40 (m, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,58 - 6,80 (m, 1H), 5,45 - 5,80 (m, 1H), 3,40 - 4,32 (m, 6H), 2,72 - 3,36 (m, 3H), 1,82 - 2,39 (m, 7H)	402,2
01	1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,36 - 7,56 (m, 3H), 7,90 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,00 - 4,30 (br, 2H), 3,70 - 4,00 (br, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,60 (s, 4H)	442,2

02	1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (s, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,60 - 6,80 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,00 - 4,20 (br, 2H), 3,70 - 4,00 (m, 4H), 2,90 - 3,10 (br, 2H), 2,70 (s, 4H)	407,9
03	1-(5-(4-хлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 4H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,63 - 4,40 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,58 (s, 4H)	374,0
04	1-(<i>цис</i> -5-(метил(2-(трифторметил)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,73 (br, 1H), 5,88 (br, 1H), 3,91 (br, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,87 - 2,98 (m, 1H), 2,73 (br, 2H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 - 1,59 (m, 2H)	436,0
05	1-(<i>цис</i> -5-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,75 (br, 1H), 6,18 (br, 1H), 3,68 - 4,11 (m, 6H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 2,73 (br, 2H), 2,14 - 2,22 (m, 5H), 1,52 (br, 2H)	436,2
06	1-(<i>цис</i> -5-((2-хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,33 - 7,36 (m, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 6,89 - 6,90 (m, 1H), 6,71 (br, 1H), 5,70 (br, 1H), 3,95 (br, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,97 - 3,02 (m, 1H), 2,73 (br, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 5H), 1,60 (br, 2H)	402,1

07	1-(4-((2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,86 - 7,89 (m, 1H), 7,32 - 7,35 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 3,58 - 3,81 (m, 12H), 1,80 - 2,09 (m, 9H), 1,52 - 1,59 (m, 2H), 1,06 (s, 3H)	536,5
08	1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,24 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,70 (m, 4H), 8,90 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 6,60 - 6,80 (m, 1H), 5,46 - 5,60 (m, 1H), 4,00 - 4,20 (br, 2H), 3,60 - 4,00 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 2,60 (s, 4H)	408,0
09	1-(4-(((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)(метил)амино)метил)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,43 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,39 - 4,42 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,09 - 3,15 (m, 2H), 2,33 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,90 - 1,93 (m, 3H), 1,22 - 1,32 (m, 2H)	459,1
10	1-(2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,24 - 7,33 (m, 3H), 7,16 - 7,18 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 6,96 - 7,01 (m, 2H), 6,72 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 2H), 3,64 - 3,68 (m, 2H), 3,27 - 3,34 (m, 2H), 3,07 - 3,13 (m, 2H), 1,97 - 2,02 (m, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 4H)	495,2

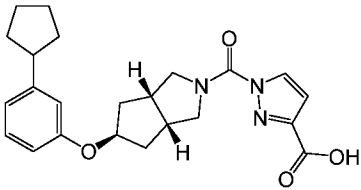
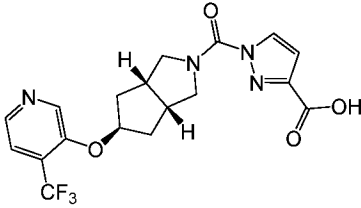
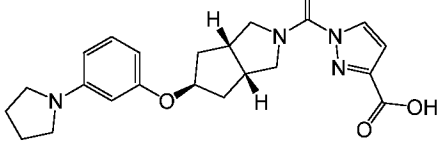
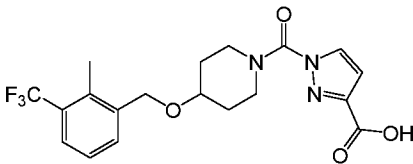
11	1-(4-(3-хлор-2-(тетрагидро-1Н-фуро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,03 - 8,14 (m, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 2H), 7,13 - 7,24 (m, 1H), 6,68 - 6,82 (m, 1H), 3,62 - 4,05 (m, 12H), 2,90 - 3,09 (m, 4H), 2,74 - 2,90 (m, 4H)	460,1
12	1-(4-(2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,03 - 8,14 (m, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 1H), 6,83 - 6,94 (m, 1H), 6,77 - 6,83 (m, 1H), 3,98 - 4,12 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 6H), 3,54 - 3,67 (m, 2H), 2,54 - 3,73 (m, 4H), 2,01 - 2,24 (m, 4H)	460,3
13	1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 - 3,82 (m, 6H), 3,73 (s, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 4H), 1,36 (s, 6H)	437,1
14	(R)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,36 (s, 6H)	451,1

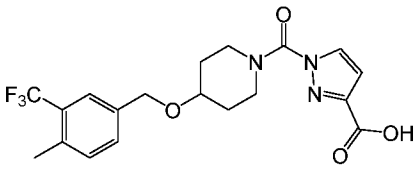
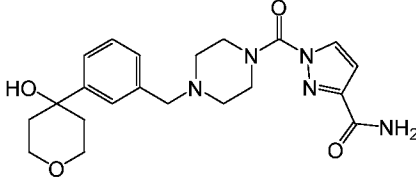
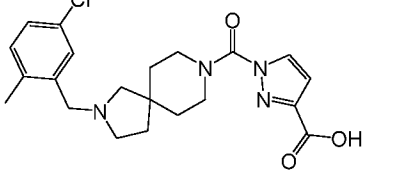
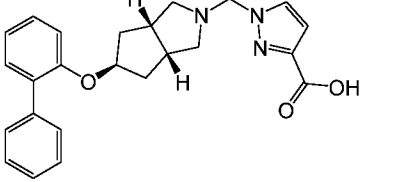
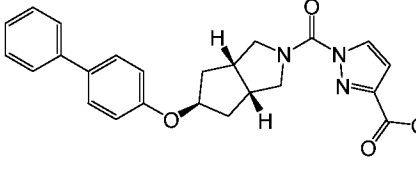
15	(S)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,70 (br, 1H), 4,34 - 4,29 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 1H), 2,79 - 2,75 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,36 (s, 6H)	451,1
16	(R)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,69 (br, 1H), 5,63 (br, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,41 (s, 6H)	450,2
17	1-(9-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-3,9-диазаспиро[5.5]ундэкан-3-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 - 3,74 (m, 6H), 2,61 - 2,56 (m, 4H), 1,70 - 1,64 (m, 8H)	485,5
18	1-(транс-5-(м-толилокси)октагидроциклопента[с]пирирол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,79 - 6,65 (m, 4H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,35 - 3,51 (m, 4H), 2,98 (br, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H)	356,1

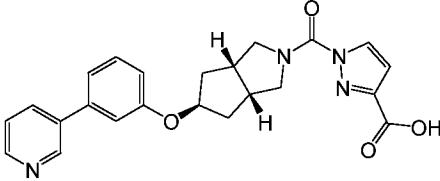
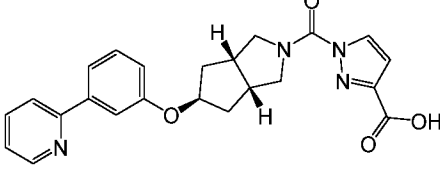
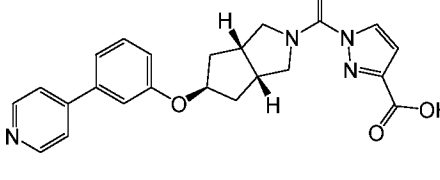
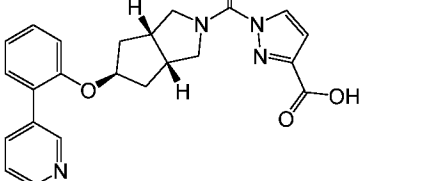
19	1-(<i>транс</i> -5-(3-циклопропилфеноксид)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (br, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,64 - 6,55 (m, 3H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,28 - 3,51 (m, 4H), 2,96 (br, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 0,95 - 0,88 (m, 2H), 0,68 - 0,61 (m, 2H)	404,1 [M+Na] ⁺
20	1-(<i>транс</i> -5-(3-изопропилфеноксид)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,81 - 6,65 (m, 4H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,43 - 3,48 (m, 4H), 2,98 (br, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,9 Гц, 6H)	384,2
21	1-(<i>транс</i> -5-(2-изопропилфеноксид)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,85 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,05 - 4,97 (m, 1H), 4,29 - 3,52 (m, 4H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,97 (br, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,18 (d, J = 7,2 Гц, 6H)	406,2 [M+Na] ⁺
22	1-(<i>транс</i> -5-(3-хлор-5-фторфеноксид)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,82 - 6,58 (m, 4H), 5,08 - 4,98 (m, 1H), 4,51 - 3,38 (m, 4H), 3,11 - 2,88 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H)	416,0 [M+Na] ⁺

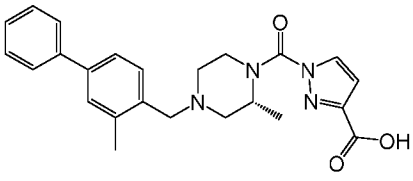
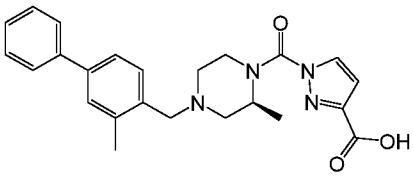
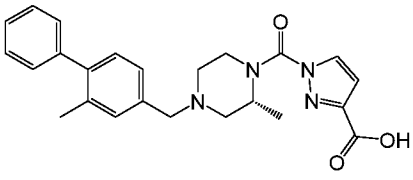
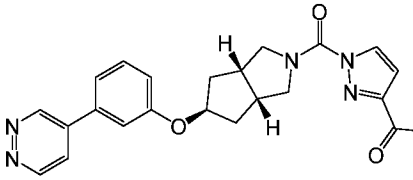
23	1-(2-(2,5-диметилбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,38 - 2,32 (m, 6H), 1,93 - 1,88 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 4H)	397,2
24	1-(4-((3,5-дихлорбензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,33 (s, 3H), 6,75 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,82 - 1,81 (m, 2H)	396,1 [M-H] ⁻
25	1-(4-((3-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,06 - 4,04 (m, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H)	396,1 [M-H] ⁻
26	1-(4-((3-(пирролидин-1-ил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,03 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 2H), 6,50 - 6,48 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,05 (br, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,59 (br, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 2,04 - 1,96 (m, 6H), 1,80 - 1,70 (m, 2H)	399,2
27	1-(2-(3-хлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (br, 2H), 3,66 (br, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (br, 2H), 2,01 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 4H)	403,2

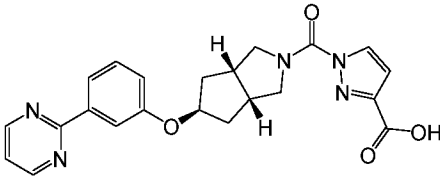
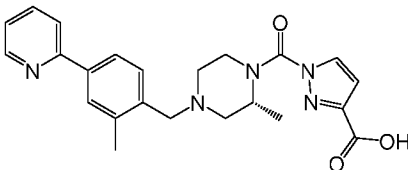
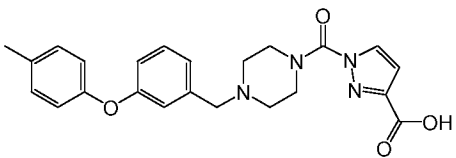
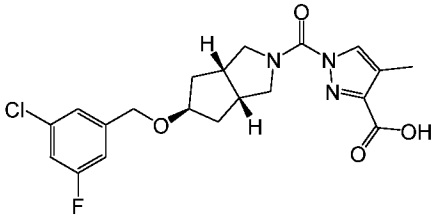
28	(R)-1-(4-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,59 (m, 4H), 7,47 - 7,40 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 - 4,63 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 1H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	405,2
29	1-(4-(3-(пиридазин-3-илокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,93 - 8,91 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 (br, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,70 (t, J = 4,5 Гц, 4H)	409,2
30	1-(транс-5-(3,5-дихлорфенокси)октагидроциклопента[c]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,62 - 3,42 (m, 4H), 3,18 - 2,88 (m, 2H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 2H)	432,0 [M+Na] ⁺
31	1-(транс-5-(3-(трифторметил)фенокси)октагидроциклопента[c]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 1H), 7,28 - 7,11 (m, 3H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 1H), 4,38 - 3,51 (m, 4H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,94 (m, 2H)	431,8 [M+Na] ⁺

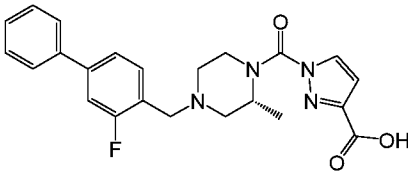
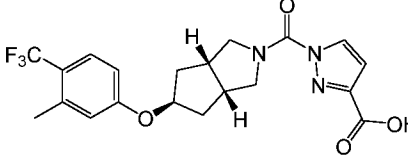
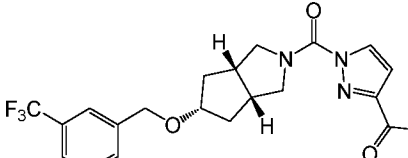
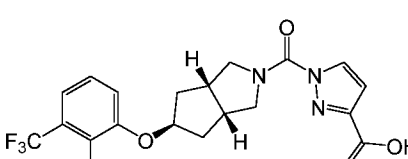
32	1-(<i>транс</i> -5-(3-циклопентилфенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 1H), 6,87 - 6,63 (m, 4H), 5,10 - 4,91 (m, 1H), 4,43 - 3,40 (m, 4H), 3,06 - 2,83 (m, 3H), 2,24 - 1,38 (m, 12H)	432,1 [M+Na] ⁺
33	1-(<i>транс</i> -5-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,57 (s, 1H), 8,33 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,38 - 5,31 (m, 1H), 4,35 - 3,48 (m, 4H), 3,01 (br, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H)	411,1
34	1-(<i>транс</i> -5-(3-(пирролидин-1-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,11 - 6,95 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,23 - 6,10 (m, 2H), 6,06 (t, J = 4,4 Гц, 1H), 5,00 - 4,95 (m, 1H), 4,30 - 3,47 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 4H), 3,03 - 2,82 (m, 2H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,87 (m, 6H)	411,1
35	1-(4-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,03 (br, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 2H)	410,1 [M-H] ⁻

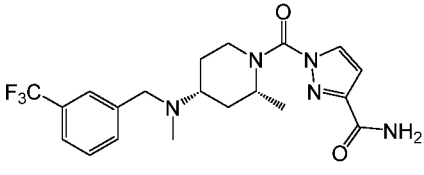
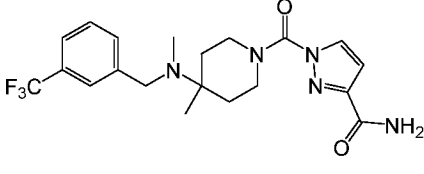
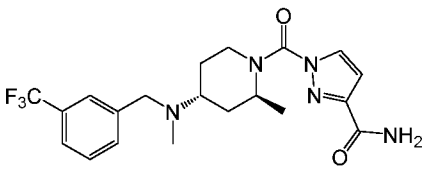
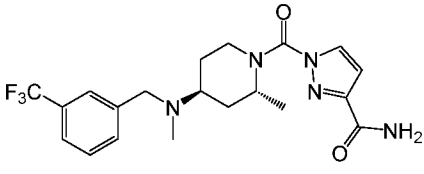
36	1-(4-((4-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,04 (br, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,62 (br, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H)	412,1
37	1-(4-(3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,69 (br, 1H), 5,60 (br, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 2,58 (br, 4H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,73 - 1,70 (m, 3H)	414,2
38	1-(2-(5-хлор-2-метилбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,71 - 3,69 (m, 2H), 2,87 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,85 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 4H)	417,2
39	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-2-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 3H), 7,11 - 6,97 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 1H), 4,23 - 3,50 (m, 4H), 2,77 (br, 2H), 2,24 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,73 (m, 2H)	439,8 [M+Na] ⁺
40	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-4-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (s, 1H), 7,64 - 7,47 (m, 4H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,01 (m, 1H), 4,39 - 3,46 (m, 4H), 3,00 (br, 2H), 2,34 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,89 (m, 2H)	439,8 [M+Na] ⁺

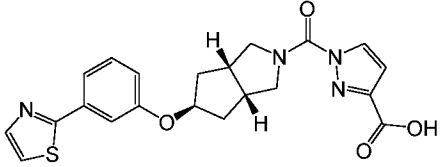
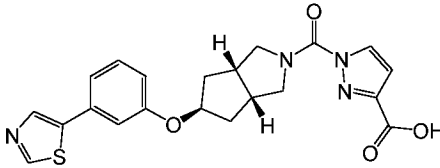
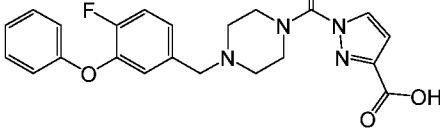
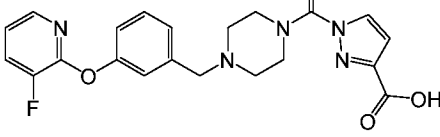
41	1-(<i>транс</i> -5-(3-(пиридин-3-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8,62 - 8,50 (m, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8,15 - 8,01 (m, 1H), 7,57 - 7,35 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,06 - 6,90 (m, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 5,20 - 5,03 (m, 1H), 4,29 - 3,29 (m, 4H), 3,00 - 2,80 (m, 2H), 2,14 - 1,90 (m, 4H)	419,2
42	1-(<i>транс</i> -5-(3-(пиридин-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 2H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 4,38 - 3,51 (m, 4H), 2,98 (br, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H)	418,8
43	1-(<i>транс</i> -5-(3-(пиридин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,52 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 2H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 7,35 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (t, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 5,05 - 4,98 (m, 1H), 4,31 - 3,79 (m, 4H), 2,92 (br, 2H), 2,41 - 2,28 (m, 2H), 1,92 (d, <i>J</i> = 13,6 Гц, 2H)	419,1
44	1-(<i>транс</i> -5-(2-(пиридин-3-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,64 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,19 - 3,52 (m, 4H), 2,78 (br, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H)	419,0

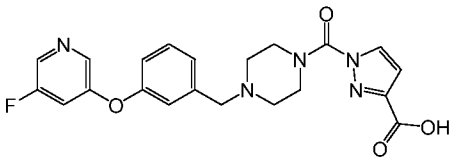
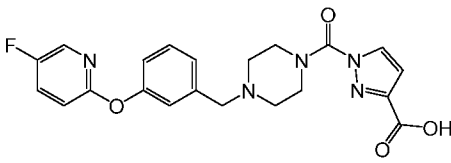
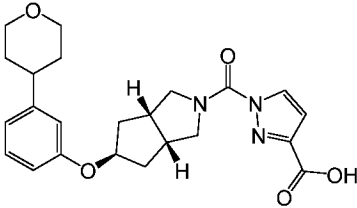
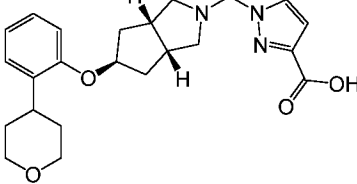
45	(R)-1-(2-метил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 4H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 (br, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,83 - 2,79 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	419,3
46	(S)-1-(2-метил-4-((3-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,64 (br, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,81 - 2,77 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	419,3
47	(R)-1-(2-метил-4-((2-метил-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 7,18 - 7,16 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,72 (br, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 3H), 2,99 - 2,95 (m, 1H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 2,26 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	419,5
48	1-(транс-5-(3-(пиридазин-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,55 - 9,48 (m, 1H), 9,24 - 9,17 (m, 1H), 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,17 - 5,08 (m, 1H), 4,41 - 3,53 (m, 4H), 3,01 (br, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 2H)	419,9

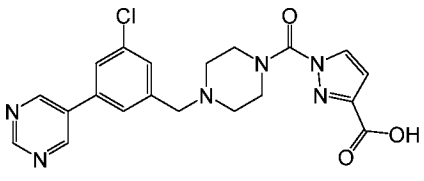
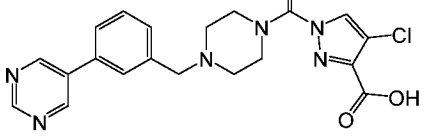
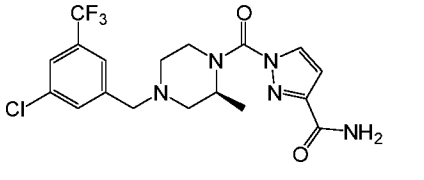
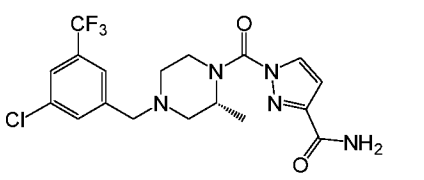
49	1-(<i>транс</i> -5-(3-(пиримидин-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,80 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 8,16 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,35 - 3,53 (m, 4H), 3,01 (br, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 2H)	419,8
50	(<i>R</i>)-1-(2-метил-4-(2-метил-4-(пиридин-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,59 - 8,57 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,68 (br, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,45 - 3,44 (m, 1H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,28 - 2,24 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H)	420,5
51	1-(4-(3-(п-толилокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 7,02 - 7,01 (m, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,88 (br, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,75 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,31 (s, 3H)	421,2
52	1-(<i>транс</i> -5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (br, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,16 - 3,41 (m, 4H), 2,99 - 2,80 (br, 2H), 2,26 (d, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H)	443,8 [M+Na] ⁺

53	(R)-1-(4-((3-фтор- [1,1'-бифенил]-4- ил)метил)-2- метилпиперазин-1- карбонил)-1H- пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 2H), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	423,2
54	1-(транс-5-(3- метил-4- (трифторметил)фе нокси)октагидроци клопента[с]пиррол -2-карбонил)-1H- пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 1H), 4,39 - 3,50 (m, 4H), 3,06 - 2,85 (m, 2H), 2,48 - 2,33 (m, 3H), 2,27 - 2,09 (m, 2H), 2,09 - 1,92 (m, 2H)	445,8 [M+Na] ⁺
55	1-(транс-5-((3- (трифторметил)бен зил)окси)октагидр оциклопента[с]пир рол-2-карбонил)- 1H-пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,18 - 7,96 (m, 1H), 7,68 - 7,41 (m, 4H), 6,78 - 6,62 (m, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,40 - 3,66 (m, 5H), 2,98 - 2,67 (m, 2H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 2H)	423,8
56	1-(транс-5-(2- метил-3- (трифторметил)фе нокси)октагидроци клопента[с]пиррол -2-карбонил)-1H- пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,18 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 4,38 - 3,56 (m, 4H), 3,02 (br, 2H), 2,96 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 2,28 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H)	441,2 [M+NH ₄] ⁺

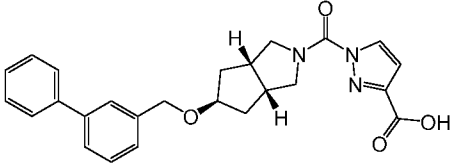
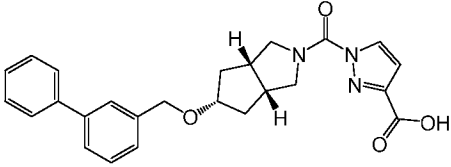
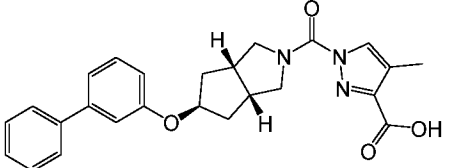
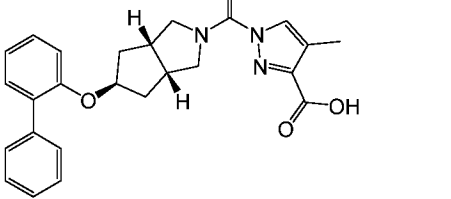
57	1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,67 (br, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 3,64 (br, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 2,81 (br, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,3 Гц, 3H)	424,2
58	1-(4-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксамид		δ 8,18 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,94 - 3,82 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,15 - 2,08 (m, 5H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 1,15 (s, 3H)	446,1 [M+Na] ⁺
59	1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 4H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,70 (br, 1H), 5,94 (br, 1H), 4,88 - 4,86 (m, 1H), 4,43 - 4,39 (m, 1H), 3,68 (br, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,02 (br, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,24 - 1,63 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	424,2
60	1-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-метил-4-(метил(3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,41 (m, 4H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,70 (br, 1H), 5,91 (br, 1H), 4,88 - 4,84 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 3,66 (br, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,03 - 3,00 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,65 (d, J = 5,4 Гц, 3H)	424,2

61	1-(<i>транс</i> -5-(3-(тиазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,24 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 1H), 4,31 - 3,58 (m, 4H), 3,11 - 2,88 (m, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H)	425,1
62	1-(<i>транс</i> -5-(3-(тиазол-5-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,95 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,01 - 4,96 (m, 1H), 4,41 - 3,65 (m, 4H), 2,91 (br, 2H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 13,6$ Гц, 2H)	425,1
63	1-(4-(4-фтор-3-феноксибензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 3H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 2,88 - 2,61 (m, 4H)	425,5
64	1-(4-(3-((3-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,77 - 2,74 (m, 4H)	426,3

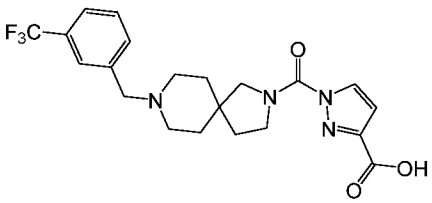
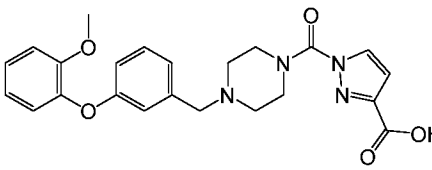
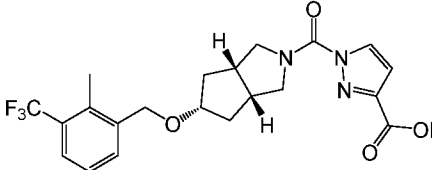
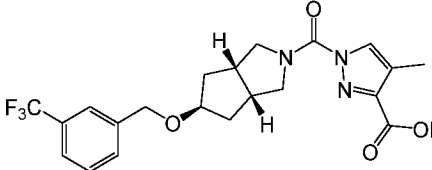
65	1-(4-(3-((5-фторпиридин-3-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 4H)	426,3
66	1-(4-(3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 3,91 (br, 4H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 2,81 (br, 4H)	426,3
67	1-(<i>транс</i> -5-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 1H), 6,85 - 6,67 (m, 4H), 5,12 - 4,95 (m, 1H), 4,46 - 3,42 (m, 8H), 3,03 - 2,87 (br, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 4H)	448,1 [M+Na] ⁺
68	1-(<i>транс</i> -5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,21 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 4,29 - 3,52 (m, 8H), 3,28 - 3,11 (m, 1H), 3,01 (br, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,88 - 1,66 (m, 4H)	448,2 [M+Na] ⁺

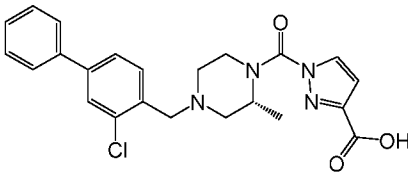
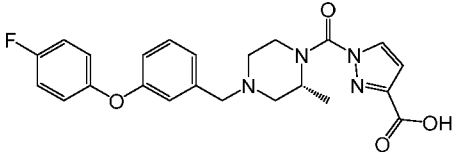
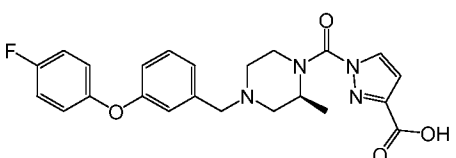
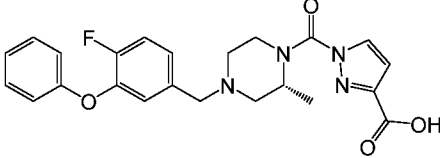
69	1-(4-(3-хлор-5-(пиримидин-5-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,16 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 3,88 (br, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,67 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H)	427,1
70	4-хлор-1-(4-(3-(пиримидин-5-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,84 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,67 (s, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 4H)	427,3
71	(S)-1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,09 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,52 (br, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 3H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H)	430,1
72	(R)-1-(4-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,09 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,65 (br, 1H), 5,61 (br, 1H), 4,66 - 4,64 (m, 1H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H)	430,1

73	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илметил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,62 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 5H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,56 (br, 3H), 2,87 (br, 2H), 1,89 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 4H)	431,2
74	1-(4-(4-хлор-3-(тиазол-2-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 - 8,09 (m, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,68 (br, 4H)	432,4
75	1-(4-((3-хлор-5-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 2H), 6,76 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,08 (br, 2H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,85 - 1,83 (m, 2H)	449,1 [M+NH ₄] ⁺
76	1-(4-((4-хлор-3-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,24 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,05 (br, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2H)	454,1 [M+Na] ⁺
77	1-(4-((5-хлор-2-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 2H), 4,05 (br, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 2H)	430,0 [M-H]

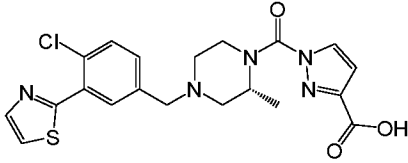
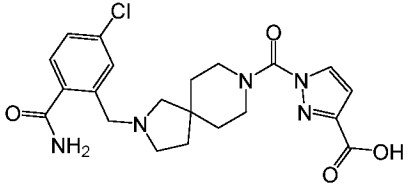
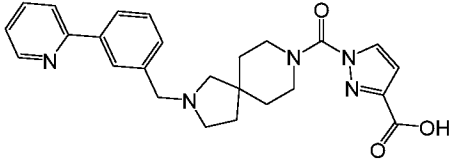
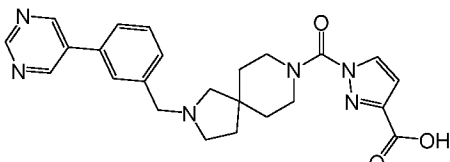
78	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илметокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,19 (m, 5H), 6,70 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,30 - 4,04 (m, 2H), 4,04 - 3,72 (m, 3H), 2,88 - 2,64 (m, 2H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,67 (m, 2H)	432,2
79	1-(<i>цис</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илметокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,23 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 3,51 (br, 4H), 3,03 - 2,87 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 1,71 (m, 2H)	432,2
80	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 5,13 - 5,00 (m, 1H), 4,29 - 3,48 (m, 4H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 2,32 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,88 (m, 2H)	431,9
81	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-2-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-метил-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,96 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 4,97 - 4,91 (m, 1H), 4,17 - 3,48 (m, 4H), 2,73 (br, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H)	454,2 [M+Na] ⁺

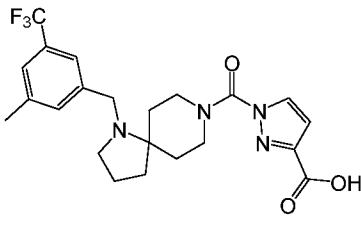
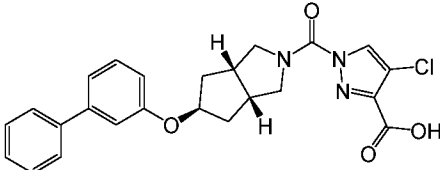
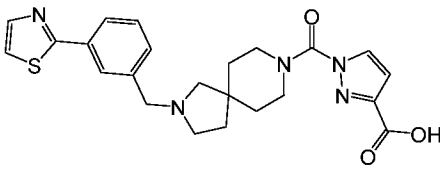
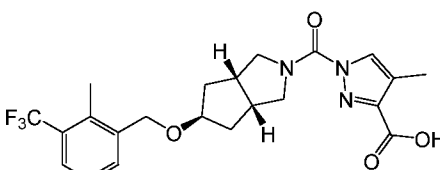
82	1-(2-(5-хлор-2-метоксибензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 7,05 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 5H), 3,68 (br, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,00 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 4H)	433,2
83	(R)-1-(4-((3-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,77 - 4,76 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,14 - 3,09 (m, 1H), 3,02 - 2,98 (m, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 1,46 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	435,2
84	1-(2-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,56 (br, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 6H), 2,64 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 6H)	436,2
85	1-(2-(2,5-дихлорбензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,95 - 3,72 (m, 6H), 2,77 - 2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 6H)	437,2
86	1-(2-(2,3-дихлорбензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,94 - 3,53 (m, 6H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 6H)	437,2

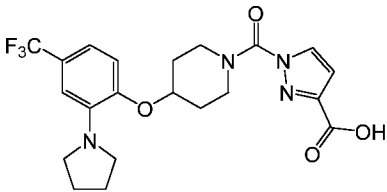
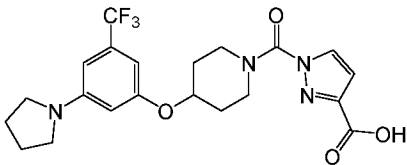
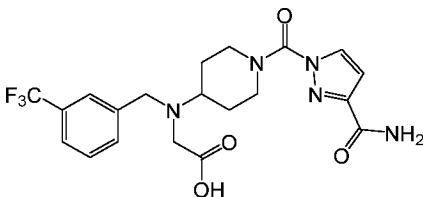
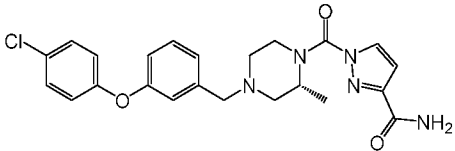
87	1-(8-(3-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,22 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 6,80 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,32 - 4,15 (m, 2H), 4,07 - 4,02 (m, 2H), 3,86 - 3,58 (m, 2H), 3,32 - 3,09 (m, 4H), 2,17 - 1,88 (m, 6H)	437,2
88	1-(4-(3-(2-метоксифенокс)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 4H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 3,93 (br, 4H), 3,82 - 3,78 (m, 5H), 2,85 (br, 4H)	437,2
89	1-(<i>цис</i> -5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пирол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 - 7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,35 - 7,15 (m, 1H), 6,77 - 6,62 (m, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 4,40 - 3,52 (m, 5H), 2,98 - 2,69 (br, 2H), 2,48 - 2,30 (m, 3H), 2,28 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,72 (m, 2H)	459,8 [M+Na] ⁺
90	4-метил-1-(<i>транс</i> -5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пирол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,95 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,77 - 7,44 (m, 4H), 4,56 (s, 2H), 4,38 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 3,42 (m, 4H), 3,03 - 2,75 (br, 2H), 2,30 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 2,21 - 2,00 (m, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 2H)	437,8

91	(<i>R</i>)-1-(4-((3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 5H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 (br, 1H), 4,24 - 4,28 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 2,90 - 2,95 (m, 1H), 2,80 - 2,84 (m, 1H), 2,44 - 2,49 (m, 1H), 2,30 - 2,38 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	439,2
92	(<i>R</i>)-1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 6,97 (m, 3H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,62 (br, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	439,1
93	(<i>S</i>)-1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 7,01 - 6,98 (m, 3H), 6,90 - 6,87 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (br, 1H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,79 - 2,75 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	439,2
94	(<i>R</i>)-1-(4-(4-фтор-3-феноксибензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (s, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 4H), 7,10 - 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,59 (br, 1H), 4,23 - 4,19 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 1,40 - 1,35 (m, 3H)	439,2

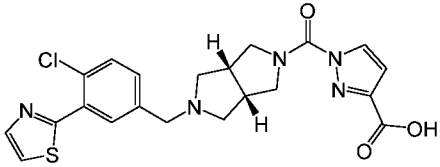
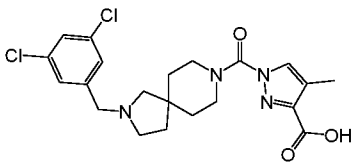
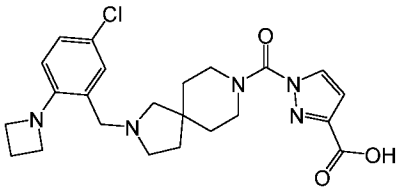
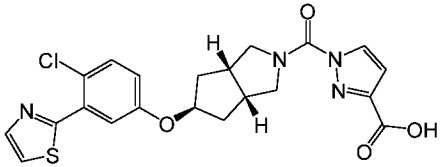
95	(R)-1-(4-(3-((5-фторпиридин-2-ил)окси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,81 - 6,80 (m, 1H), 4,64 (br, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 3,69 - 3,65 (m, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 2H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	440,3
96	4-хлор-1-(транс-5-((3-хлор-5-фторбензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,22 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,15 - 3,47 (m, 4H), 2,92 (br, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H)	459,1 [M+NH ₄] ⁺
97	1-(транс-5-(5-хлор-2-(трифторметил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 1H), 4,38 - 3,50 (m, 4H), 3,09 - 2,84 (m, 2H), 2,30 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,88 (m, 2H)	466,8 [M+Na] ⁺
98	1-(транс-5-([1,1'-бифенил]-3-илметил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 3H), 7,44 - 7,30 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 4,35 - 3,80 (m, 5H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H)	445,2

99	(R)-1-(4-(4-хлор-3-(тиазол-2-ил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 - 8,10 (m, 2H), 7,97 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 (br, 1H), 4,30 - 4,27 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,32 - 2,27 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H)	446,4
00	1-(2-(2-карбамоил-5-хлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,89 (br, 2H), 3,70 (br, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 4H)	446,2
01	1-(2-(3-(пиридин-2-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,62 - 8,60 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 - 8,00 (m, 2H), 7,88 - 7,86 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,68 - 3,63 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 4H)	446,2
02	1-(2-(3-(пиримидин-5-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,13 (s, 1H), 9,08 - 9,06 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 6,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,67 - 3,65 (m, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (br, 2H), 2,03 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 4H)	447,2

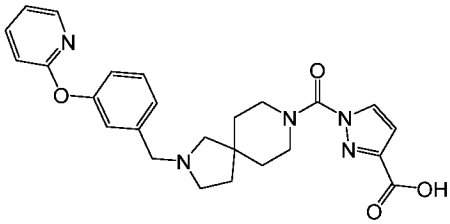
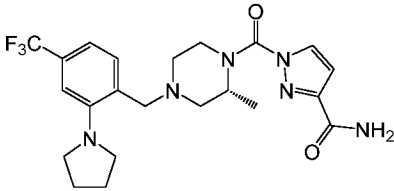
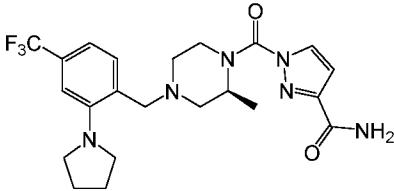
03	1-(1-(3-метил-5-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,63 (br, 2H), 3,99 (br, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29 - 2,06 (m, 4H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,71 - 1,68 (m, 2H)	451,2
04	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,26 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,88 (br, 2H), 2,28 - 2,12 (m, 2H), 2,09 - 1,91 (m, 2H)	450,1 [M-]
05	1-(2-(3-(тиазол-2-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (s, 1H), 8,01 - 8,00 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 4H)	452,2
06	4-метил-1-(<i>транс</i> -5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,28 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,15 - 3,47 (m, 4H), 2,87 (br, 2H), 2,40 (d, $J = 1,3$ Гц, 3H), 2,24 (d, $J = 0,84$ Гц, 3H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 1,85 - 1,17 (m, 2H)	452,2

07	1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,04 (br, 2H), 3,77 (br, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 4H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 6H)	453,2
08	1-(4-(3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)фенокси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 1H), 3,98 (br, 2H), 3,85 (br, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 2,16 - 2,00 (m, 6H), 1,96 - 1,92 (m, 2H)	453,2
09	N-(1-(3-карбамоил-1H-пиразол-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-N-(3-(трифторметил)бензил)глицин		δ 8,16 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,52 - 4,48 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,26 - 3,22 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H)	454,1
10	(R)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,10 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,09 - 7,28 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 4H), 6,66 (br, 1H), 5,53 (br, 1H), 4,65 - 4,63 (m, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 3,65 - 3,42 (m, 3H), 2,92 - 2,96 (m, 1H), 2,72 - 2,76 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 1,48 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H)	454,2

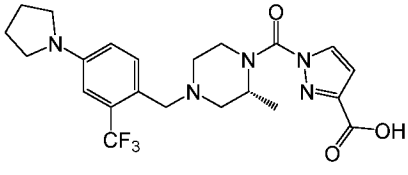
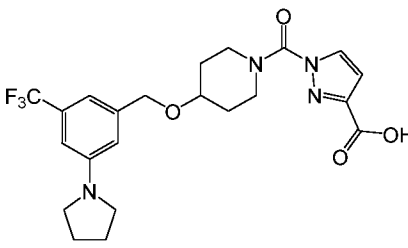
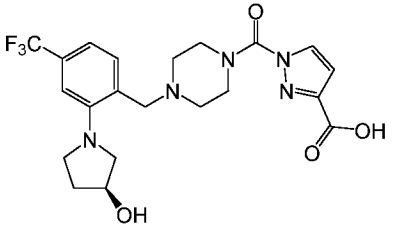
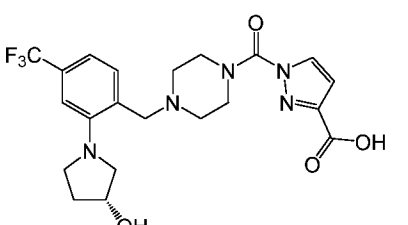
11	(S)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,61 (br, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,92 - 2,89 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	455,2
12	2-метил-2-(2-(пиперазин-1-илметил)-5-(трифторметил)фенокси)пропановая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,90 - 6,85 (m, 2H), 4,63 (br, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,68 - 3,65 (m, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 1H), 2,78 - 2,76 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 1,39 - 1,33 (m, 3H)	455,2
13	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,75 (br, 4H), 3,31 (s, 4H), 1,94 - 1,86 (m, 4H)	457,2
14	4-хлор-1-(<i>транс</i> -5-((3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пирол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (s, 1H), 7,69 - 7,49 (m, 4H), 4,5 (s, 2H), 4,26 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 3,37 (m, 4H), 2,93 (br, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H)	475,1 [M+NH ₄] ⁺

15	1-((3 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(4-хлор-3-(тиазол-2-ил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,20 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 <i>H</i>), 8,16 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,94 (d, $J = 3,6$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,76 (d, $J = 3,2$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,53 - 7,48 (m, 1 <i>H</i>), 6,76 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 <i>H</i>), 4,13 (s, 3 <i>H</i>), 3,95 (br, 3 <i>H</i>), 3,31 - 3,21 (m, 2 <i>H</i>), 3,13 - 3,01 (m, 4 <i>H</i>)	458,1
16	1-(2-(3,5-дихлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-4-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,84 (s, 1 <i>H</i>), 7,50 - 7,48 (m, 3 <i>H</i>), 4,17 (s, 2 <i>H</i>), 3,81 - 3,77 (m, 2 <i>H</i>), 3,67 - 3,60 (m, 2 <i>H</i>), 3,24 (br, 2 <i>H</i>), 3,10 (br, 2 <i>H</i>), 2,27 (s, 3 <i>H</i>), 1,99 (t, $J = 9,0$ Гц, 2 <i>H</i>), 1,83 - 1,71 (m, 4 <i>H</i>)	451,1
17	1-(2-(2-(азетидин-1-ил)-5-хлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,38 (s, 1 <i>H</i>), 7,32 - 7,29 (m, 1 <i>H</i>), 6,75 (d, $J = 2,4$ Гц, 1 <i>H</i>), 6,73 - 6,70 (m, 1 <i>H</i>), 4,27 (s, 2 <i>H</i>), 4,03 - 3,98 (m, 4 <i>H</i>), 3,93 - 3,86 (m, 2 <i>H</i>), 3,73 - 3,71 (m, 2 <i>H</i>), 3,42 - 3,32 (m, 2 <i>H</i>), 3,25 - 3,21 (m, 2 <i>H</i>), 2,43 - 2,33 (m, 2 <i>H</i>), 2,05 (t, $J = 6,9$ Гц, 2 <i>H</i>), 1,90 - 1,77 (m, 4 <i>H</i>)	458,2
18	1-(<i>транс</i> -5-(4-хлор-3-(тиазол-2-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, $J = 4,0$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,94 (d, $J = 3,3$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,74 (d, $J = 3,3$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,60 (d, $J = 3,0$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,42 (d, $J = 8,9$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,03 - 6,97 (m, 1 <i>H</i>), 6,77 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 5,07 - 5,01 (m, 1 <i>H</i>), 4,48 - 4,35 (m, 4 <i>H</i>), 2,98 (br, 2 <i>H</i>), 2,21 - 2,11 (m, 2 <i>H</i>), 2,05 - 1,91 (m, 2 <i>H</i>)	459,1

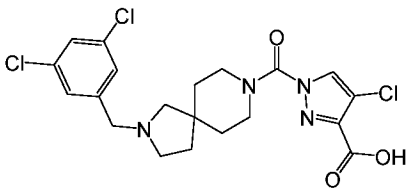
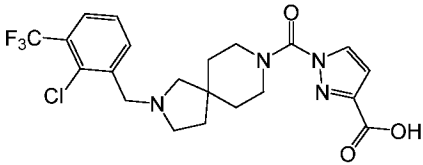
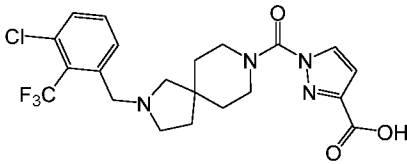
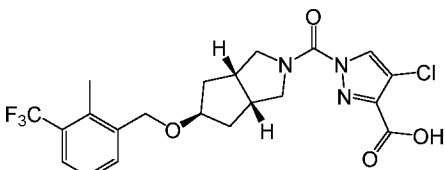
19	1-(4-(3-(2-хлорфенокси)-5-(фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,73459,2 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 6,56 - 6,51 (m, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,53 (s, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 4H)	
20	4-хлор-1-(4-(3-(4-фторфенокси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (s, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 7,01459,2 (m, 3H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 3,85 (br, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,68 - 2,64 (m, 4H)	
21	1-(4-(3-(3-хлорфенокси)-5-(фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,16 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 2H),459,2 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 3,87 (br, 4H), 3,65 (s, 2H), 2,66 (br, 4H)	
22	1-(2-((2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,25 (m, 3H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,72 - 3,68 (m, 2H), 3,46 - 3,42 (m, 2H),459,3 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 4H)	
23	4-хлор-1-(4-(3-хлор-5-(пиримидин-5-ил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,15 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 9,09 (s, 2H), 9,18 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,71 (s, 2H),461,4 2,66 (br, 4H)	

24	1-(2-(3-(пиридин-2-илокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 - 8,10 (m, 1H), 8,03 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 3,15 (br, 2H), 2,00 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 4H)	462,3
25	(R)-1-(2-метил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 2H), 6,92 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,66 (br, 1H), 5,52 (br, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 3H), 3,34 - 3,23 (m, 4H), 2,90 - 2,87 (m, 1H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	465,3
26	(S)-1-(2-метил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 9,53 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 6,70 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,64 (br, 1H), 5,48 (br, 1H), 4,63 (br, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,55 - 3,32 (m, 3H), 3,38 - 3,18 (m, 4H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,35 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 4H), 1,26 (d, J = 5,4 Гц, 3H)	465,2

27	(R)-1-(2-метил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,66 - 4,61 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 4H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,67 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,97 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	466,3
28	(S)-1-(2-метил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,63 (br, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 4H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	466,2
29	(S)-1-(2-метил-4-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 - 6,74 (m, 2H), 4,60 (br, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	466,2

30	(R)-1-(2-метил-4-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 - 6,74 (m, 2H), 4,62 (br, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 4H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,71 (m, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	466,2
31	1-(4-((3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)окси)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 - 6,76 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,03 (br, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 6H), 1,85 - 1,75 (m, 2H)	467,1
32	(S)-1-(4-(2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 6H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,88 (br, 4H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,95 (m, 1H)	468,2
33	(R)-1-(4-(2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 4,18 - 3,71 (m, 6H), 3,67 - 3,31 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 2,85 (br, 4H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H)	468,2

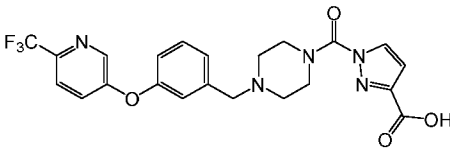
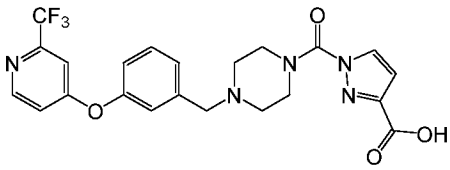
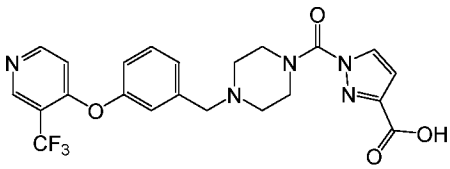
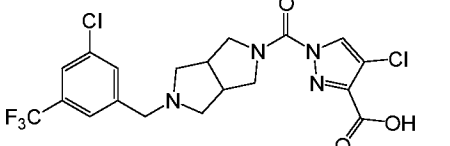
34	1-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,24 - 8,00 (br, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 4H), 6,90 - 6,78 (br, 1H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,42 - 4,26 (m, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 2,23 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,50 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H)	487,2 [M+NH ₄] ⁺
35	1-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,91 (br, 1H), 4,57 (br, 2H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,2 Гц, 3H)	492,0 [M+Na] ⁺
36	1-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-((3-(4-хлорфенокси)бензил)окси)-2-метилпиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,14 - 7,12 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,86 - 3,84 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 4H), 1,46 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	492,2 [M+Na] ⁺
37	1-(2-(2,3,5-трихлорбензил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,79 - 3,54 (m, 6H), 2,77 - 2,72 (m, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 6H)	471,2

38	4-хлор-1-(2-(3,5-дихлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,80 (br, 2H), 3,68 (br, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,00 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 4H)	471,0
39	1-(2-(2-хлор-3-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,25 - 4,23 (m, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,14 - 3,12 (m, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 1,96 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 4H)	471,2
40	1-(2-(3-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 6,73 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,57 (m, 6H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 6H)	471,5
41	4-хлор-1-(<i>транс</i> -5-((2-метил-3-(трифторметил)бензил)окси)октагидроиндол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,21 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,23 - 3,43 (m, 4H), 2,88 (br, 2H), 2,40 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 2H)	472,2

42	1-(2-(5-хлор-2-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 - 7,48 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,87 (br, 2H), 3,61 (br, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 6H), 2,07 - 1,99 (m, 6H), 1,86 - 1,74 (m, 4H)	472,2
43	1-(2-(4-хлор-3-(пирролидин-1-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,72 - 3,66 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 6H), 3,32 - 3,30 (m, 2H), 2,06 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,96 - 1,90 (m, 4H), 1,83 - 1,76 (m, 4H)	472,3
44	1-(1-(3-хлор-5-(пирролидин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(DMSO- d_6) δ 8,27 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,43 - 6,37 (m, 2H), 4,28 - 4,25 (m, 2H), 3,57 (br, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 6H), 2,68 (br, 2H), 1,95 - 1,92 (m, 4H), 1,86 - 1,74 (m, 6H), 1,48 (br, 2H)	472,2
45	1-(<i>транс</i> -5-((4-хлор-3-(тиазол-2-ил)бензил)окси)октaгидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 3,50 (m, 4H), 3,02 - 2,80 (m, 2H), 2,26 - 2,02 (m, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 2H)	473,0

46	1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 7,93 (s, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 2H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,69 - 6,65 (m, 1H), 3,84 (br, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (br, 4H), 2,28 (s, 3H)	473,1
47	(S)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,27 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,70 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	473,2
48	(R)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 2H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,23 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 2,86 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,71 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	473,2
49	(S)-1-(4-(3-(2-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 4,60 (br, 1H), 4,22 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	473,2

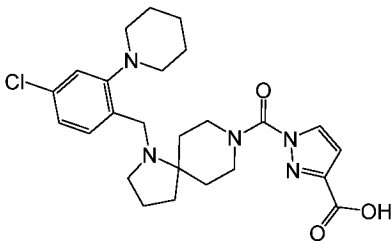
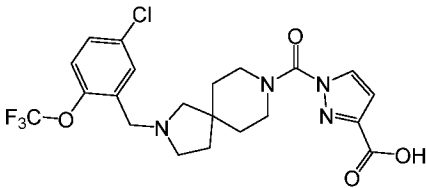
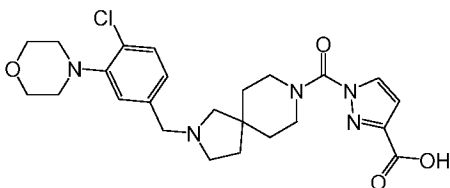
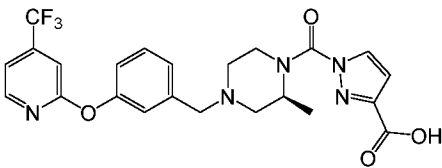
50	(<i>R</i>)-1-(4-(3-(2-хлорфенокси)-5-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,59 - 6,56 (m, 1H), 4,58 (br, 1H), 4,20 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 3H)	473,1
51	(<i>R</i>)-1-(2-метил-4-((3-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 3H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,70 (br, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 2,46 - 2,26 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	473,2
52	1-(4-(3-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,53 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,89 (br, 4H), 3,72 (br, 2H), 2,70 (br, 4H)	476,5
53	1-(4-(3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 6H), 2,83 (br, 4H)	476,2

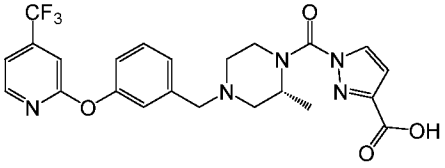
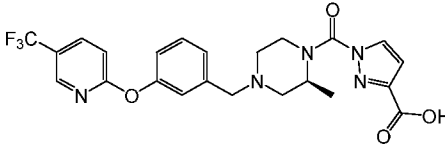
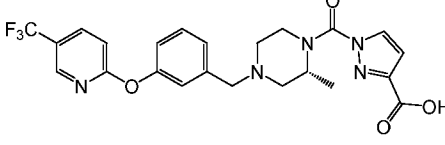
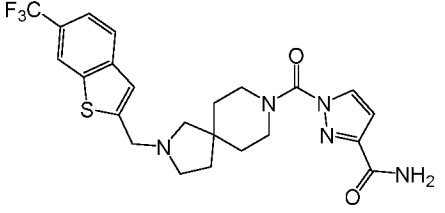
54	1-(4-(3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,43 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,85 (br, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,62 (t, J = 4,8 Гц, 4H)	476,3
55	1-(4-(3-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,69 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,65 (br, 4H)	476,3
56	1-(4-(3-((3-(трифторметил)пиридин-4-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,77 (s, 1H), 8,58 - 8,56 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,68 (br, 4H)	476,3
57	4-хлор-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,28 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 4,08 - 3,82 (m, 6H), 3,14 (br, 4H), 3,00 (br, 2H)	477,1

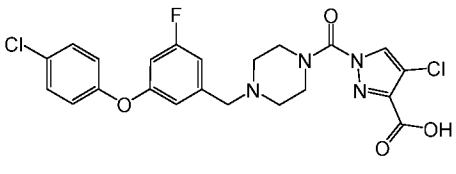
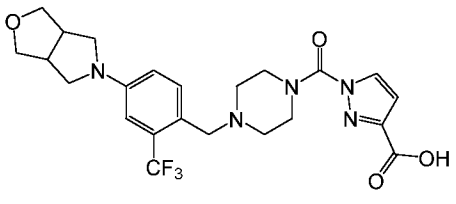
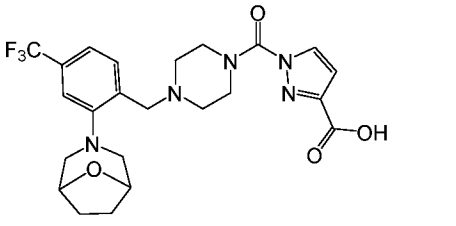
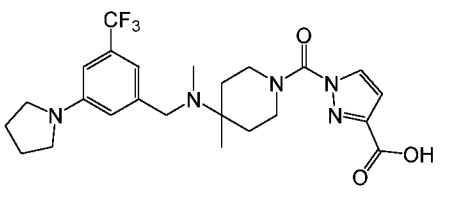
58	1-(2-((2-хлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 7H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,74 - 3,72 (m, 2H), 3,20 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,97 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 4H)	479,3
59	1-(4-(2-((2R,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 6H), 3,72 - 3,54 (m, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 4H), 2,38 - 2,08 (m, 2H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,71 (d, J = 5,7 Гц, 3H)	480,3
60	1-(4-(2-((2S,5S)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (br, 6H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (br, 4H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,70 (d, J = 6,0 Гц, 3H)	480,3
61	1-(4-метил-4-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 4H), 2,11 - 1,84 (m, 8H), 1,59 (s, 3H)	480,3

62	1-(4-((2-(азетидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)(метил)амино)-4-метилпиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,24 (br, 2H), 4,03 - 3,98 (m, 6H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 2H), 1,98 (br, 2H), 1,42 (s, 3H)	480,3
63	1-(<i>цис</i> -5-((4-(4-хлорфенокси)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 4H), 6,74 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 6H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 2H)	481,3
64	1-((<i>RR</i>)-4-(2-((<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 - 7,16 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,44 - 5,26 (m, 1H), 4,67 (br, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,74 - 3,44 (m, 6H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,89 - 2,85 (m, 1H), 2,77 - 2,74 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	484,2
65	1-((<i>SS</i>)-4-(2-((<i>S</i>)-3-фторпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 2H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,45 - 5,27 (m, 1H), 4,64 (br, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,74 - 3,46 (m, 6H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,43 - 2,20 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	484,2

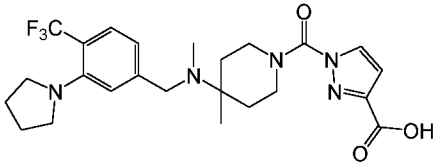
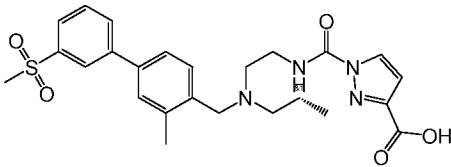
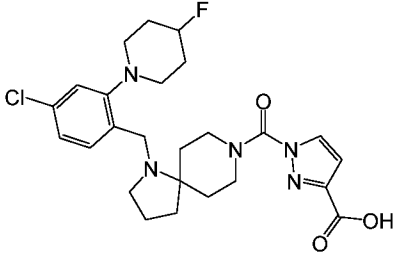
66	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензоил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 - 8,11 (m, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 5H), 3,58 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 4H)	485,2
67	1-(2-(4-хлор-3-(тиазол-2-ил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 6,74 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,00 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 4H)	486,2
68	4-хлор-1-(4-(4-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (s, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 2H), 3,88 (br, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 2,77 - 2,73 (m, 4H), 2,14 - 2,02 (m, 4H)	486,0
69	1-(<i>транс</i> -5-([1,1'-бифенил]-3-илокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,72 - 8,60 (m, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 1H), 5,14 - 4,98 (m, 1H), 4,27 - 4,01 (br, 1H), 4,01 - 3,74 (br, 2H), 3,74 - 3,56 (br, 1H), 3,08 - 2,91 (br, 2H), 2,33 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,87 (m, 2H)	484,1 [M-H] ⁻

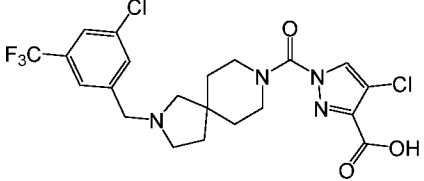
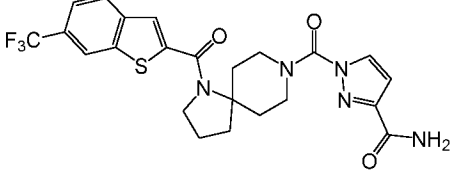
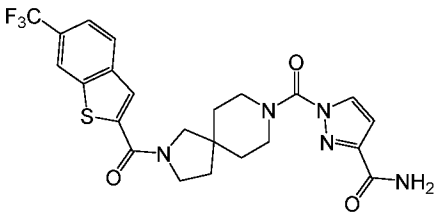
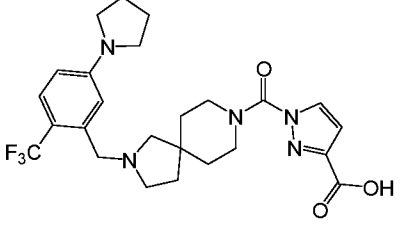
70	1-(1-(4-хлор-2-(пиперидин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,76 (br, 2H), 4,28 (br, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 2,90 (br, 4H), 2,36 - 2,20 (m, 4H), 2,09 (br, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,75 (m, 4H), 1,63 (br, 2H)	486,2
71	1-(2-(5-хлор-2-(трифторметокси)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,43 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,39 (m, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,88 - 3,59 (m, 6H), 2,78 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 4H)	487,2
72	1-(2-(4-хлор-3-морфолинобензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 6H), 3,70 - 3,68 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (br, 2H), 3,05 - 3,02 (m, 4H), 2,06 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 4H)	488,2
73	(S)-1-(2-(метил-4-(3-((4-(трифторметил)пиперидин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,35 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 3H), 7,10 - 7,07 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (br, 1H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 2,98 - 2,94 (m, 1H), 2,84 - 2,81 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	490,1

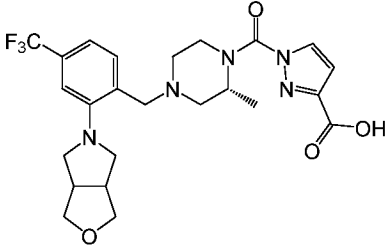
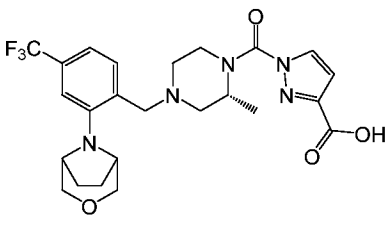
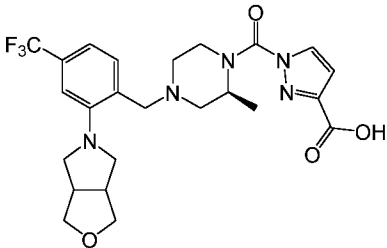
74	(<i>R</i>)-1-(2-метил-4-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,35 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 2,98 - 2,95 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H)	490,1
75	(<i>S</i>)-1-(2-метил-4-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,42 (s, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,68 - 3,67 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,81 - 2,78 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,8 Гц, 3H)	490,1
76	(<i>R</i>)-1-(2-метил-4-(3-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,42 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,07 - 7,06 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,62 (br, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 2,96 - 2,94 (m, 1H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,8 Гц, 3H)	490,2
77	1-(2-((6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-ил)метил)-2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,19 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 4H), 2,79 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,79 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 4H)	492,2

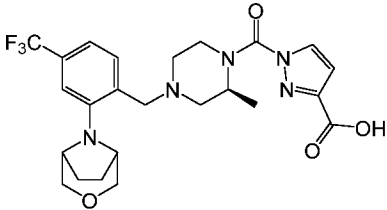
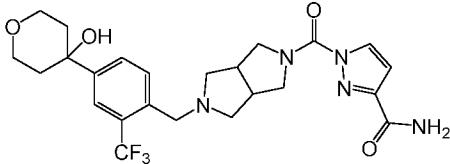
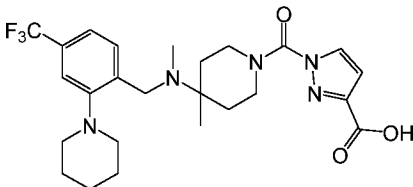
78	4-хлор-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)-5-(фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,20 (s, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,70 - 6,67 (m, 1H), 3,86 (br, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,66 (br, 4H)	493,1
79	1-(4-(4-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (br, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,87 - 6,81 (m, 3H), 3,99 - 3,94 (m, 2H), 3,85 (br, 4H), 3,69 - 3,65 (m, 4H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 2,65 (br, 4H)	494,3
80	1-(4-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,41 (br, 2H), 4,05 (br, 2H), 3,93 (br, 4H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 6H), 2,23 - 2,09 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 2H)	494,3
81	1-(4-метил-4-(метил(3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,31 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,14 - 1,84 (m, 8H), 1,46 (s, 3H)	494,3

82	1-(4-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,91 (br, 4H), 3,69 (br, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 6H), 1,82 - 1,63 (m, 2H), 1,17 (s, 3H)	494,3
83	1-(4-метил-4-(метил(4-(пирролидин-1-ил)-3-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,53 (br, 2H), 4,18 (br, 2H), 3,38 - 3,34 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,10 (br, 4H), 2,00 - 1,96 (m, 4H), 1,52 (s, 3H)	494,3
84	1-(4-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 6H), 3,32 - 3,22 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 - 1,98 (m, 6H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,27 (s, 3H)	494,3

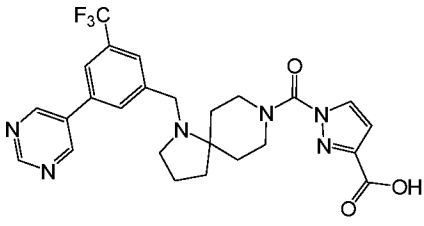
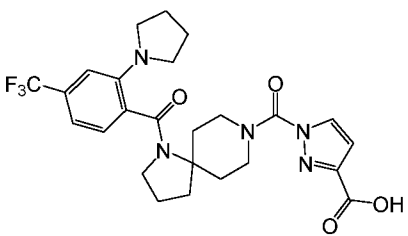
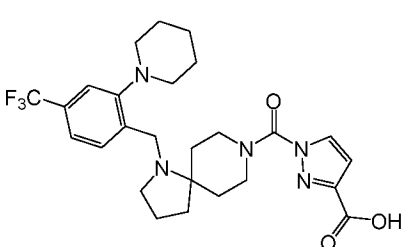
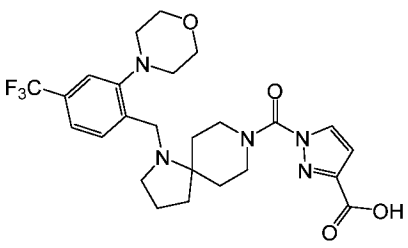
85	1-(4-метил-4-(метил(3-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,41 - 4,09 (m, 2H), 3,97 (br, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 2H), 3,48 - 3,31 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,14 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 6H), 1,27 (s, 3H)	494,3
86	(R)-1-(2-метил-4-((3-метил-3'-(метилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,91 - 2,87 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	497,5
87	1-(1-(4-хлор-2-(4-фторпиперидин-1-ил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,42 (m, 3H), 4,27 (br, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 4H), 3,11 - 3,06 (m, 2H), 2,89 - 2,86 (m, 2H), 2,35 - 2,26 (m, 4H), 2,15 - 1,99 (m, 6H), 1,85 - 1,83 (m, 2H)	504,2

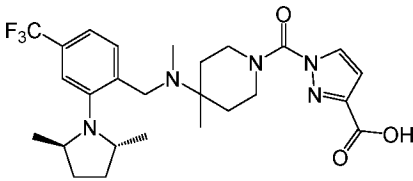
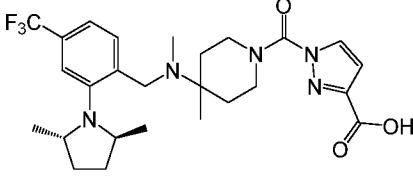
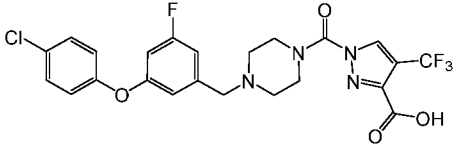
88	4-хлор-1-(2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,19 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,69 - 3,64 (m, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,22 (br, 2H), 2,03 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 4H)	505,1
89	1-(1-(6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,75 (br, 1H), 5,52 (br, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 2H), 3,92 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,35 - 3,14 (m, 4H), 2,19 - 2,14 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,64 - 1,47 (m, 2H)	523,2 [M+NH ₄] ⁺
90	1-(2-(6-(трифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,34 (s, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 4,06 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,58 (m, 5H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 4H)	506,1
91	1-(2-(5-(пирролидин-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 2H), 3,32 (br, 4H), 3,21 - 3,14 (m, 4H), 2,06 - 1,99 (m, 6H), 1,82 - 1,69 (m, 4H)	506,3

92	1-((2 <i>R</i>)-2-метил-4-(2-(тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i>)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,70 (d, $J = 8,1$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,33 - 7,30 (m, 2 <i>H</i>), 6,84 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 4,65 (br, 1 <i>H</i>), 4,30 - 4,25 (m, 1 <i>H</i>), 4,02 - 3,97 (m, 2 <i>H</i>), 3,71 - 3,67 (m, 4 <i>H</i>), 3,67 - 3,47 (m, 1 <i>H</i>), 3,24 - 3,12 (m, 2 <i>H</i>), 3,12 - 3,06 (m, 2 <i>H</i>), 3,06 - 2,91 (m, 3 <i>H</i>), 2,79 - 2,75 (m, 1 <i>H</i>), 2,44 - 2,36 (m, 1 <i>H</i>), 2,36 - 2,28 (m, 1 <i>H</i>), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 3 <i>H</i>)	508,2
93	1-((2 <i>R</i>)-4-(2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,67 (d, $J = 7,8$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,30 - 7,25 (m, 1 <i>H</i>), 7,15 (s, 1 <i>H</i>), 6,84 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 4,67 (br, 1 <i>H</i>), 4,33 - 4,25 (m, 1 <i>H</i>), 4,03 - 3,89 (m, 4 <i>H</i>), 3,74 - 3,63 (m, 4 <i>H</i>), 3,56 - 3,42 (m, 1 <i>H</i>), 2,96 - 2,81 (m, 1 <i>H</i>), 2,81 - 2,78 (m, 1 <i>H</i>), 2,47 - 2,42 (m, 1 <i>H</i>), 2,37 - 2,28 (m, 1 <i>H</i>), 2,06 - 1,94 (m, 4 <i>H</i>), 1,43 (d, $J = 6,6$ Гц, 3 <i>H</i>)	508,3
94	1-((2 <i>S</i>)-2-метил-4-(2-(тетрагидро-1 <i>H</i> -фууро[3,4-с]пиррол-5(3 <i>H</i>)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 7,72 - 7,69 (m, 1 <i>H</i>), 7,33 - 7,30 (m, 2 <i>H</i>), 6,84 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 <i>H</i>), 4,67 (br, 1 <i>H</i>), 4,31 - 4,26 (m, 1 <i>H</i>), 4,01 - 3,96 (m, 2 <i>H</i>), 3,71 - 3,62 (m, 4 <i>H</i>), 3,57 - 3,48 (m, 1 <i>H</i>), 3,23 - 3,19 (m, 2 <i>H</i>), 3,13 - 3,07 (m, 2 <i>H</i>), 3,10 - 2,92 (m, 3 <i>H</i>), 2,79 - 2,75 (m, 1 <i>H</i>), 2,44 - 2,29 (m, 2 <i>H</i>), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 3 <i>H</i>)	508,2

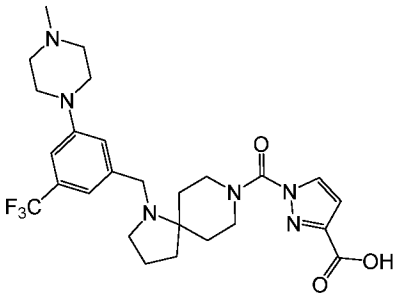
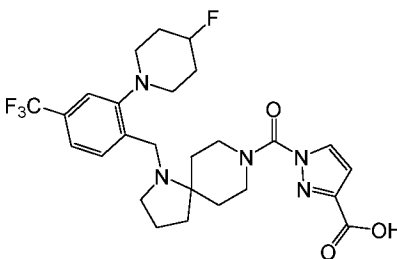
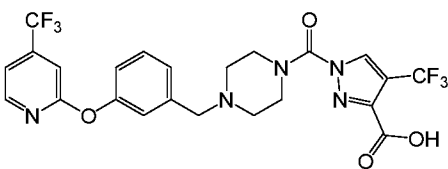
95	1-((2 <i>S</i>)-4-(2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-4-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,14 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,67 (br, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 4H), 3,75 - 3,63 (m, 4H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,82 - 2,78 (m, 1H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 1,92 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,6 Гц, 3H)	508,2
96	1-(5-(4-(4-гидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксамид		δ 8,31 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,35 - 3,78 (m, 10H), 2,97 (br, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,67 - 1,63 (m, 2H)	508,3
97	1-(4-метил-4-(метил(2-(пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 - 4,34 (m, 2H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 2,90 (t, J = 5,1 Гц, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,80 - 1,75 (m, 4H), 1,64 - 1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 3H)	508,3

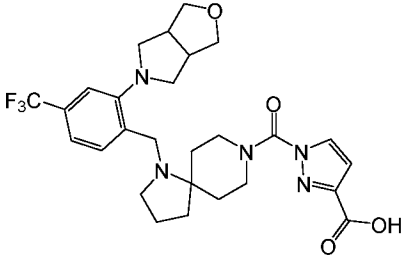
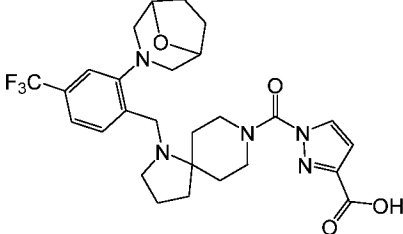
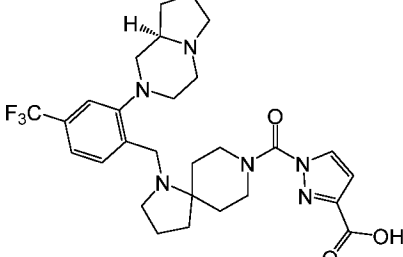
98	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(7-циклобутил-N-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-2-карбоксамидо)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат		δ 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,16 - 4,02 (m, 4H), 3,63 (br, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 4H), 2,35 (br, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 4H), 1,89 (br, 2H), 1,34 (s, 3H)	508,3
99	4-хлор-1-(4-(3-((4-(трифторметил)пиперидин-2-ил)окси)бензил)пиразин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,32 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 3,91 (br, 4H), 3,85 (s, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 4H)	510,2
00	1-(2-(2-хлор-4-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,76 - 6,74 (m, 2H), 6,67 - 6,65 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,88 (br, 2H), 3,71 - 3,68 (m, 4H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 3,43 (br, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 4H), 3,12 (t, J = 3,2 Гц, 2H), 2,06 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 4H)	514,3
01	1-(2-(4-хлор-3-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)бензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,99 - 3,94 (m, 2H), 3,82 (br, 2H), 3,70 (br, 2H), 3,61 - 3,56 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,22 (s, 6H), 2,92 (br, 2H), 2,05 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 4H)	514,3

02	1-(1-(3-(пиримидин-5-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,23 - 9,17 (m, 3H), 8,13 - 8,08 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,64 (br, 2H), 4,26 (br, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 2H), 3,15 (br, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 4H), 2,05 - 2,01 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H)	515,2
03	1-(1-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензоил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,96 - 6,93 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,57 (br, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 3,32 - 3,09 (m, 6H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 4H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,64 (br, 2H)	520,3
04	1-(1-(2-(пиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,08 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 - 7,41 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,83 - 4,60 (m, 2H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 4H), 2,30 - 2,14 (m, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,75 (br, 6H), 1,63 (br, 2H)	520,3
05	1-(1-(2-(морфолино-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 2H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,87 - 3,84 (m, 4H), 3,32 - 3,18 (m, 4H), 3,07 - 2,89 (m, 4H), 2,40 - 2,21 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,82 - 1,78 (m, 2H)	522,3

06	1-(4-((2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 2,5- диметилпирролидин-1-ил)-4-((трифторметил)бензил)(метил)амино)-4- метилпиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> - пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1 <i>H</i>), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1 <i>H</i>), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 1 <i>H</i>), 7,28 (s, 1 <i>H</i>), 6,77 (d, J = 2,7 Гц, 1 <i>H</i>), 4,17 - 3,83 (m, 6 <i>H</i>), 3,77 - 3,50 (m, 2 <i>H</i>), 2,35 - 2,26 (m, 1 <i>H</i>), 2,19 - 2,11 (m, 4 <i>H</i>), 2,08 - 2,00 (m, 2 <i>H</i>), 1,85 - 1,62 (m, 2 <i>H</i>), 1,60 - 1,58 (m, 2 <i>H</i>), 1,19 (s, 3 <i>H</i>), 1,04 (d, J = 5,6 Гц, 3 <i>H</i>), 0,70 (d, J = 6,4 Гц, 3 <i>H</i>)	522,3
07	1-(4-((2-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)- 2,5- диметилпирролидин-1-ил)-4-((трифторметил)бензил)(метил)амино)-4- метилпиперидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> - пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,4 Гц, 1 <i>H</i>), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1 <i>H</i>), 7,42 - 7,37 (m, 2 <i>H</i>), 6,80 (d, J = 2,4 Гц, 1 <i>H</i>), 4,65 - 3,80 (m, 6 <i>H</i>), 3,86 - 3,50 (m, 2 <i>H</i>), 2,63 - 2,12 (m, 5 <i>H</i>), 2,14 - 1,80 (m, 4 <i>H</i>), 1,66 - 1,54 (m, 2 <i>H</i>), 1,37 - 1,20 (m, 3 <i>H</i>), 1,08 (d, J = 6,0 Гц, 3 <i>H</i>), 0,73 (d, J = 6,0 Гц, 3 <i>H</i>)	522,3
08	1-(4-(3-(4- хлорфенокси)-5- фторбензил)пиперазин-1-карбонил)-4-((трифторметил)- 1 <i>H</i> -пиразол-3- карбоновая кислота		δ 8,54 (s, 1 <i>H</i>), 7,42 - 7,39 (m, 2 <i>H</i>), 7,08 - 7,04 (m, 2 <i>H</i>), 6,92 (d, J = 9,0 Гц, 1 <i>H</i>), 6,87 (s, 1 <i>H</i>), 6,70 - 6,67 (m, 1 <i>H</i>), 3,86 (br, 4 <i>H</i>), 3,70 (s, 2 <i>H</i>), 2,66 (br, 4 <i>H</i>)	527,1

09	4-хлор-1-(4-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 3,96 (br, 2H), 3,81 (br, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 4H), 2,11 - 1,90 (m, 9H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,15 (s, 3H)	528,2
10	1-(1-(2-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,70 (m, 1H), 7,49 - 7,47 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,32 (m, 3H), 4,24 - 4,21 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,33 - 3,06 (m, 4H), 2,36 - 2,25 (m, 6H), 2,09 - 2,05 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,75 (d, J = 6,4 Гц, 3H)	534,3
11	1-(1-(2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметилпирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,71 - 7,69 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 - 4,41 (m, 3H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,33 - 3,10 (m, 4H), 2,49 - 2,25 (m, 6H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,77 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 0,75 (d, J = 6,4 Гц, 3H)	534,3

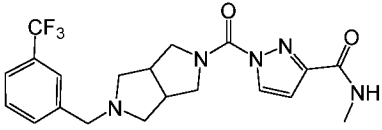
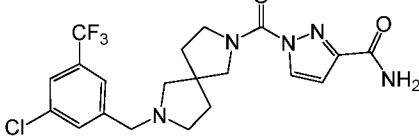
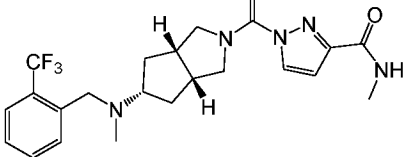
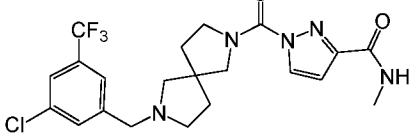
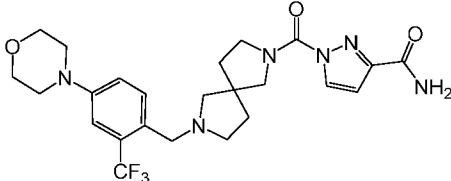
12	1-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,09 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,60 (br, 2H), 4,04 (br, 2H), 3,42 (br, 4H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,06 (br, 2H), 2,98 (br, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,32 - 2,13 (m, 4H), 1,98 - 1,95 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H)	535,3
13	1-(1-(2-(4-фторпиперидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,77 - 4,46 (m, 2H), 4,27 (br, 2H), 3,31 - 3,08 (m, 6H), 2,91 - 2,88 (m, 2H), 2,31 - 2,15 (m, 4H), 2,13 - 1,90 (m, 6H), 1,89 - 1,68 (m, 2H)	538,3
14	4-(трифторметил)-1-(4-(3-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 3H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 3,83 (br, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,69 (br, 4H)	544,2

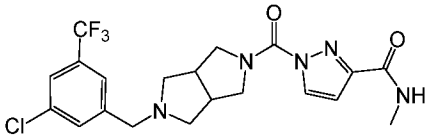
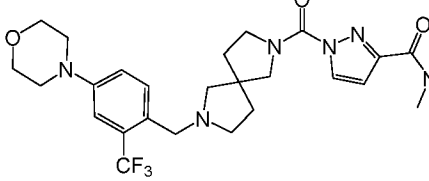
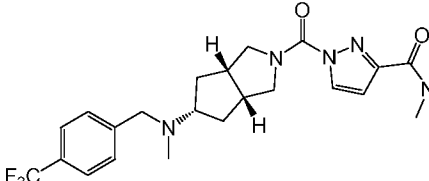
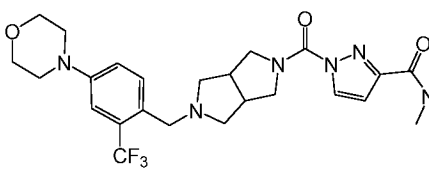
15	1-(1-(2-(тетрагидро-1H-фууро[3,4-с]пиррол-5(3H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,86 - 4,41 (m, 2H), 4,41 - 4,24 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 3,29 - 3,01 (m, 6H), 3,07 - 2,96 (m, 4H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 2,09 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H)	548,3
16	1-(1-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,11 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,73 - 4,52 (m, 2H), 4,43 (br, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,34 - 3,10 (m, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 2,94 - 2,89 (m, 2H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,01 (m, 6H), 2,00 - 1,92 (m, 4H), 1,73 - 1,65 (m, 2H)	548,2
17	(R)-1-(1-(2-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 4,58 (br, 2H), 4,35 - 3,70 (m, 3H), 3,55 - 3,31 (m, 5H), 3,20 - 2,85 (m, 8H), 2,14 (br, 3H), 2,10 - 1,70 (m, 6H), 1,59 - 1,54 (m, 2H)	561,3

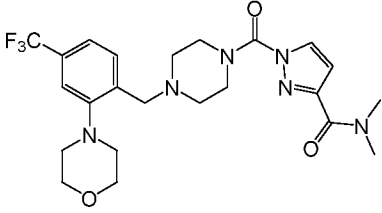
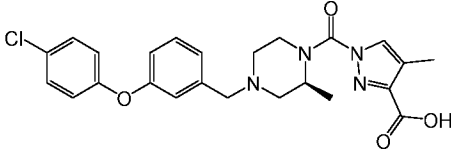
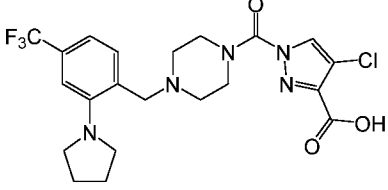
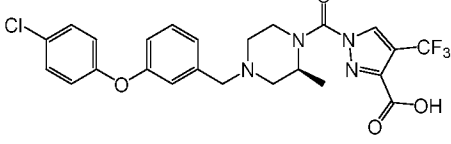
18	(S)-1-(1-(2-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)-4-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 (br, 2H), 4,35 - 3,70 (m, 3H), 3,55 - 3,46 (m, 4H), 3,30 - 3,07 (m, 6H), 2,97 (br, 3H), 2,13 (br, 4H), 2,03 - 1,78 (m, 5H), 1,58 - 1,54 (m, 2H)	561,3
19	1-(1-(3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-5-(трифторметил)бензил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82 - 6,80 (m, 2H), 4,69 (br, 2H), 4,26 (br, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 4H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,32 - 3,15 (m, 6H), 2,37 - 2,17 (m, 4H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 2,00 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,66 (br, 4H)	576,3
20	1-(4-(4-хлорбензил)пиперазин-1-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,07 (s, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,00 - 2,98 (m, 3H), 2,55 - 2,52 (m, 4H)	362,2
21	1-(7-(4-хлорбензил)-2,7-дiazаспиро[4.4]нон-ан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (m, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,66 - 5,41 (m, 1H), 5,11 - 4,82 (m, 2H), 3,80 - 3,49 (m, 4H), 2,79 - 2,28 (m, 4H), 2,07 - 1,80 (m, 4H)	388,2

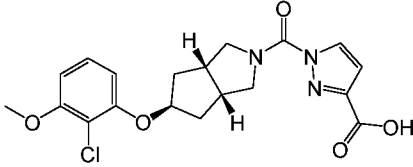
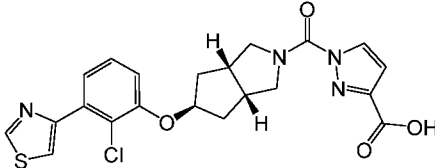
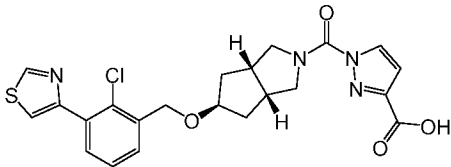
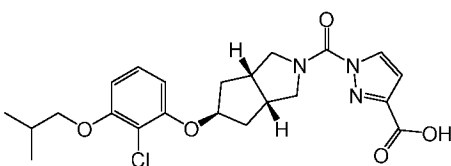
22	1-(7-(4-хлорбензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,22 (s, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,11 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,50 (m, 4H), 3,09 - 2,93 (m, 3H), 2,84 - 2,31 (m, 4H), 2,07 - 1,80 (m, 4H)	402,2
23	N-метил-1-(4-(3-феноксibenзил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,07 (s, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 3H), 6,96 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,87 (m, 1H), 6,72 (br, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,67 (m, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,57 (m, 4H)	420,3
24	1-(5-(4-хлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,21 (s, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 4H)	388,1
25	N-метил-1-(5-(4-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,22 (s, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 2H), 7,45 - 7,43 (m, 2H), 6,89 - 6,74 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,63 (m, 4H)	422,2
26	1-(7-(2,5-дихлорбензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (s, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,69 (br, 1H), 5,61 (br, 1H), 4,10 - 3,85 (m, 2H), 3,81 - 3,61 (m, 4H), 2,83 - 2,45 (m, 4H), 2,08 - 1,93 (m, 4H)	422,1

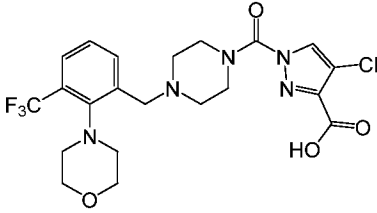
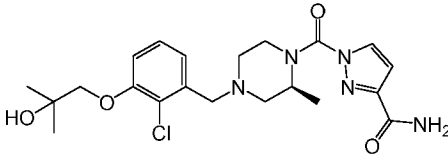
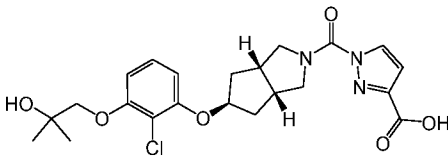
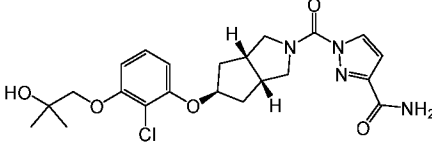
27	1-(<i>цис</i> -5-((2-хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,22 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,88 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 (br, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 4H), 2,74 (br, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 5H), 1,59 (br, 2H)	416,1
28	1-(7-(2,5-дихлорбензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,23 (s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (br, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 2H), 3,75 - 3,60 (m, 4H), 3,01 (br, 3H), 2,75 - 2,51 (m, 4H), 2,07 - 1,87 (m, 4H)	436,1
29	1-(7-(3-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 7,60 - 7,41 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 1H), 5,58 (br, 1H), 4,06 - 3,85 (m, 2H), 3,80 - 3,46 (m, 4H), 2,72 - 2,42 (m, 4H), 2,02 - 1,76 (m, 4H)	422,2
30	1-(5-(2,5-дихлорбензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,86 - 6,70 (br, 1H), 4,26 - 4,00 (br, 2H), 3,90 - 3,76 (br, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,05 (d, J = 5,0 Гц, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (s, 4H)	422
31	1-(<i>транс</i> -5-((2-хлорбензил)(метил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,24 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,80 - 6,62 (m, 1H), 4,30 - 3,90 (m, 2H), 3,85 - 3,32 (m, 4H), 3,32 - 3,12 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 3H), 2,98 - 2,70 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 - 1,82 (m, 4H)	416,2

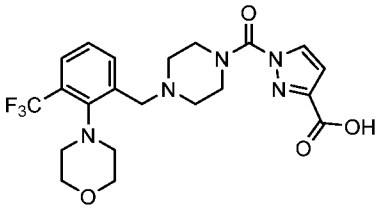
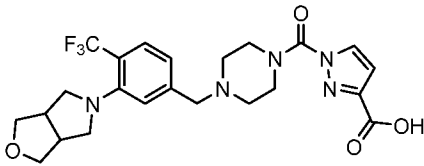
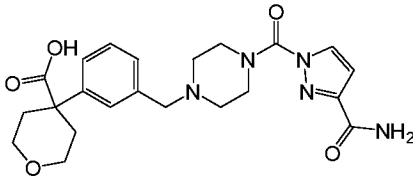
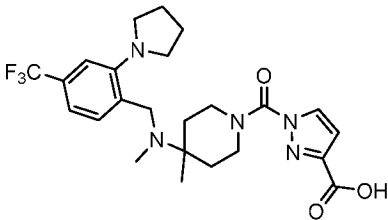
32	N-метил-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,68 - 7,55 (m, 3H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,75 (br, 1H), 4,20 - 4,00 (br, 2H), 4,00 - 3,54 (br, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 5H), 2,70 (s, 4H)	422
33	1-(7-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (s, 1H), 7,67 - 7,48 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,87 - 6,66 (m, 1H), 5,59 (br, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 3,75 - 3,53 (m, 4H), 2,87 - 2,34 (m, 4H), 2,01 - 1,77 (m, 4H)	456,2
34	N-метил-1-(<i>цис</i> -5-(метил(2-(трифторметил)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,22 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,42 (d, $J = 2$ Гц, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 4,01 - 3,96 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,01 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,73 (br, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,58 - 1,48 (m, 2H)	450,1
35	1-(7-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,23 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,71 - 3,43 (m, 4H), 3,03 - 3,00 (m, 3H), 3,00 - 2,43 (m, 4H), 2,00 - 1,75 (m, 4H)	470,2
36	1-(7-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,25 (s, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 - 6,65 (m, 1H), 5,55 (br, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,88 - 3,85 (m, 4H), 3,72 - 3,57 (m, 4H), 3,20 - 3,17 (t, $J = 4,6$ Гц, 4H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,66 - 2,47 (m, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 1H), 1,97 - 1,73 (m, 4H)	507,1

37	1-(5-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-N-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,70 - 7,40 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,80 - 6,60 (br, 1H), 4,30 - 4,00 (br, 2H), 3,98 - 3,70 (br, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 5H), 2,80 - 2,50 (m, 4H)	456,2
38	N-метил-1-(7-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)-2,7-диазаспиро[4.4]нон-ан-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,20 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,09 - 6,92 (m, 1H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 6,71 (br, 1H), 4,06 - 3,71 (m, 6H), 3,82 - 3,54 (m, 4H), 3,17 - 3,14 (t, $J = 4,8$ Гц, 4H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,61 - 2,41 (m, 2H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 1,91 - 1,69 (m, 4H)	521,3
39	N-метил-1-(<i>цис</i> -5-(метил(4-(трифторметил)бензил)амино)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 2H), 3,93 - 3,68 (m, 6H), 3,03 - 2,94 (m, 4H), 2,73 (br, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 5H), 1,57 - 1,52 (m, 2H)	450,2
40	N-метил-1-(5-(4-морфолино-2-(трифторметил)бензил)октагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,30 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,80 - 6,68 (br, 1H), 4,30 - 4,00 (m, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 4H), 3,82 - 3,60 (m, 4H), 3,10 - 3,22 (m, 4H), 3,05 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,70 - 2,50 (m, 4H)	507,1

41	N,N-диметил-1-(4-(2-морфолино-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,10 - 8,09 (m, 1H), 7,63 - 7,62 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 6,74 - 6,73 (m, 1H), 4,95, 14,02 (br, 8H), 3,65 (br, 2H), 3,28 - 3,27 (m, 3H), 3,13 - 3,12 (br, 3H), 2,97 (br, 4H), 2,59 (br, 4H)	
42	(<i>S</i>)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-4-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,77 (br, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 3H), 7,08 - 7,06 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,88 (m, 1H), 6,76 (br, 1H), 4,59 (br, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 1H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,69 - 2,66 (m, 1H), 2,32 - 2,09 (m, 5H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 3H)	469,2
43	4-хлор-1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,20 (br, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 4,20 - 3,80 (m, 6H), 3,20 (br, 4H), 2,82 (br, 4H), 1,96 (br, 4H)	486,2
44	(<i>S</i>)-1-(4-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,65 (br, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 3H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 3H), 4,59 (br, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 1H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 3H)	523,1

45	1-(<i>транс</i> -5-(2-хлор-3-метоксифенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,71 - 6,69 (m, 2H), 5,08 - 5,05 (m, 1H), 4,19 - 3,69 (m, 7H), 3,04 (br, 2H), 2,22 - 2,20 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 2H)	423,2 [M+NH ₄] ⁺
46	1-(<i>транс</i> -5-(2-хлор-3-(тиазол-4-ил)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,08 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,15 (br, 1H), 4,35 - 3,57 (m, 4H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,35 - 2,17 (m, 2H), 2,04 - 2,00 (m, 2H)	459,1
47	1-(<i>транс</i> -5-((2-хлор-3-(тиазол-4-ил)бензил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 9,10 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (br, 1H), 4,27 - 3,50 (m, 4H), 2,96 (br, 2H), 2,20 - 2,17 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H)	473,2
48	1-(<i>транс</i> -5-(2-хлор-3-изобутоксифенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,18 (s, 1H), 7,18 - 7,14 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 2H), 5,06 (br, 1H), 4,17 - 3,87 (m, 3H), 3,81 - 3,80 (m, 2H), 3,73 - 3,50 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,11 - 1,01 (m, 6H)	465,1 [M+NH ₄] ⁺

49	4-хлор-1-(4-(2-морфолино-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 4,10 - 3,70 (m, 10H), 3,48 - 3,25 (m, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,69 (br, 4H)	502,1
50	(S)-1-(4-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		(Хлороформ- d) δ 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 6,68 (br, 1H), 5,61 (br, 1H), 4,65 (br, 1H), 4,28 - 4,24 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,67 - 3,65 (m, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,48 - 2,45 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,40 (s, 6H)	450,2
51	1-(транс-5-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 2H), 5,11 (br, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,29 - 3,89 (m, 3H), 3,89 - 3,80 (s, 2H), 3,75 - 3,55 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 2H), 1,41 - 1,31 (s, 6H)	486,2 [M+Na] ⁺
52	1-(транс-5-(2-хлор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенокси)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид		δ 8,34 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,19 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 - 6,65 (m, 2H), 5,12 (br, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,40 - 3,89 (m, 3H), 3,89 - 3,80 (s, 2H), 3,80 - 3,50 (m, 1H), 3,19 - 2,99 (m, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (s, 6H)	485,2 [M+Na] ⁺

53	1-(4-(2-морфолино-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,77 (m, 1H), 7,49 - 7,51 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,61 - 3,75 (m, 10H), 3,31 - 3,35 (m, 2H), 2,73 - 2,76 (m, 2H), 2,52 - 2,54 (m, 4H)	468,0
54	1-(4-(3-(тетрагидро-1Н-фууро[3,4-с]пиррол-5(3Н)-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 - 8,16 (m, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 1H), 6,78 - 6,88 (m, 1H), 3,94 - 4,07 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,08 - 3,21 (m, 2H), 2,83 - 3,02 (m, 4H), 2,71 (s, 4H)	494,1
55	4-(3-((4-(3-карбамоил-1Н-пиразол-1-карбонил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновая кислота		δ 8,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 6H), 3,68 - 3,53 (m, 4H), 2,62 - 2,59 (m, 4H), 2,53 - 2,48 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H)	442,2
56	1-(4-метил-4-(метил(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)амино)пиперидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота		δ 8,04 - 8,17 (m, 1H), 7,68 - 7,81 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 1H), 6,72 - 6,85 (m, 1H), 4,25 - 4,51 (m, 2H), 4,00 - 4,25 (m, 2H), 3,42 - 3,67 (m, 2H), 3,10 - 3,26 (m, 4H), 2,37 - 2,58 (m, 3H), 1,88 - 2,21 (m, 8H), 1,31 - 1,56 (m, 3H)	494,3

II. Биологическая оценка

Определение характеристик белка на основе *in vitro* конкурентной активности.

Протеомы (мембранная фракция головного мозга мыши для анализов на мышах; мембранные фракции префронтальной коры головного мозга человека для анализов с участием человека) (50 мл, концентрация общего белка 1,0 мг/мл) предварительно инкубировали, используя различные концентрации ингибиторов при 37°C. Через 30 мин. добавляли FP-Rh (1,0 мл, 50 мМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение еще 30 мин. при 37°C. Реакции гасили с помощью загрузочного буфера SDS (15 мкл - 4X) и анализировали на SDS-PAGE. После визуализации геля активность серингидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос на геле, соответствующих MAGL и FAAH, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.43u. Данные о IC₅₀, полученные в процессе данного анализа, показаны в таблице 1. Все соединения в таблице 1 являлись более сильными ингибиторами MAGL, по сравнению с FAAH.

Получение протеом головного мозга мыши, взятых после обработки мышей ингибитором

Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа посредством кормления через желудочный зонд в среде-носителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч. после введения и протеомы головного мозга получали и анализировали и в соответствии с ранее установленными методами (См. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

Соединения демонстрировали активность в процессе анализов, описанных в данном документе, как указано в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Прим.	MAGL, % инг. 1 мкМ (человек)	FAAH, % инг. 1 мкМ (человек)	MAGL, % инг. 1 мкМ (мышь)	FAAH, % инг. 1 мкМ (мышь)	MAGL, IC ₅₀ (мкМ) (человек)	FAAH, IC ₅₀ (мкМ) (человек)	MAGL, % инг. 5 мг/кг (мышь)	FAAH, % инг. 5 мг/кг (мышь)
1	C	A (10 мкМ)	B	D				
2			A	C				
3			A	D	***	*	D	D
4	A	D	A	D			D	D
5	A	D	B	D				

6	A	D	A	D			D	D
7	A	D	A	D			D	D
8	A	D	A	D			D	D
9	A	D	A	D				
10	A	D	A	D			D	D
11	A	D	A	D			D	D
12	A	D	A	D			D	D
13			A	D				
14	C	D	C	D				
15	A	A	A	C	**	**		
16	A	D	A	B	***	*		
17			A	A	***	***		
18	B	D	C	D				
19	A	A	A	A	***	**		
20	A	A	A	A	**	*		
21	C		C					
22	A		A		***			
23	A		A					
24	A		A					
25	A		A		**			
26	A		A		***		D	
27	A		A		***			
28	A		A					
29	A		A		**			
30	A		A					
31	D		B					
32					***			
33			B					
34	A		A		***			
35	A		A		***		D	
36					***			
37	A		A		***			
38					***			
39	A	D	A	D				
40	A	D	A	D			D	D
41	A	A	D	D				

42	A	A	A	D	**	**		
43	A	B	A	A	***	*	D	D
44	A	D	A	D				
45	A	A	A	A	***	**		
46	A	D	A	D				
47	A	D	A	D				
48	A	D	A	D			D	D
49	A	D	A	D				
50	A (10 мкМ)	A (10 мкМ)	D	D				
51	A	B	A	D	***	**	D	D
52	A	D	A	D				
53	A	A	A	A	***	**		
54	A	A	A	A	***	**		
55	A	A	A	A	***	***	D	D
56	A	D	A	B				
57	A	B	A	B	***	**	D	D
58	A	D	A	B				
59	A	D	A	D				
60	C	D	D	D				
61	A	A	A	A	***	**		
62	B	D	D	D				
63	C	B	D	D				
64	A	D	A	D				
65	B	D	C	D				
66	A	D	A	D				
67	A	D	A	D				
68	A	D	A	D				
69	A	D	A	D				
70	C	B	D	D				
71	A	D	A	D				
72	A	D	A	D	***	*		
73	A	D	A	B				
74	A	D	A	D				

75	A	D	B	B				
76	A	D	A	D			D	D
77	A	D	A	D	***	*		
78	A	D	A	D				
79	A (10 мкМ)	B (10 мкМ)	D	D				
80	A	D	A	D				
81	A	B	A	D	***	**		
82	A	D	A	D				
83	A	D	A	D	***	*	D	D
84	A	D	A	B	***	**		
85	A	D	A	B	***	*		
86	A	D	A	D			D	D
87	A	D	A	D				
88	A	D	A	D			D	D
89	A	A	A	A	***	**		
90	A	D	A	D			D	D
91	A	D	A	D			D	D
92	A	D	A	D	***	*	D	D
93	A	D	A	D	***	*	D	D
94	A	D	A	D				
95	A	D	A	D			D	D
96			A	C				
97	A	D	A	D				
98	A	A	A	A	***	**	D	D
99	A	A	A	A	***	***		
100	A	D	A	D	***	*	D	D
101	A	D	A	D			D	D
102	A	C	A	D				
103	A	D	A	D				
104	A	D	A	D			D	D
105	A	D	A	D			D	D
106	A	D	A	D			D	D
107	A	D	A	D			D	D
108	A	D	A	D				
109	A	D	A	D			D	D

110	A	D	A	D				
111	A	D	A	D			D	D
112	A	A	A	A	***	**		
113	A	D	A	D			D	D
114	A	D	A	D			D	D
115	C	B	D	A				
116	A	A	A	D	**	**	D	D
117	B	D	B	B				
118	A	D	A	D			D	D
119	A	D	A	D			D	D
120	A	D	A	D			D	D
121	A	D	A	D			D	D
122	B	D	C	B				
123	A	B	A	A			D	D
124	A	B	A	A	***	**	D	C
125	A	A	A	A	***	***		
126	C	D	D	D				
127	A	D	A	D				
128	A	A	A	A	***	***		
129	A	A	A	A	***	**		
130	A	B	A	B	***	**	D	D
131	A	D	A	D	**	*		
132	A	A	A	A	***	***	D	D
133	A	A	A	A	***	**	D	D
134	A	A	A	B	***	**		
135	A	D	A	D			D	D
136	A	A	A	A	***	**		
137	A	A	A	A	**	**		
138	A	D	A	B	***	**		
139	A	A	A	A	***	***	D	D
140	A	B	A	B	***	**	D	D
141	A (10 мкМ)	A (50 мкМ)	D	D				
142	A (10 мкМ)	D	D	D				
143	D	A	D	A	*	**		
144	A	A	A	A	***	***		

145	A	B	A	A				
146	A	A	B	A				
147	A	A	D	A				
148	A	A	A	A	***	**	D	C
149	A	C	A	A	**	*		
150	C	B	C	A				
151	A	C	A	C				
152	A	D	A	B				
153	A	D	A	C				
154	A	D	A	D				
155	A	D	A	D	**	*		
156	A	D	A	A				
157	A	A	A	A	***	**	D	D
158	A	A	A	A	***	***	D	D
159	A	A	A	A	***	**	D	D
160	A	D	A	D				
161	A	A	A	A	***	***		
162	A	A	A	C	***	**		
163	D	C	D	D				
164	A	A	A	C	***	**		
165	A	A	A	B				
166	B	D	A	D				
167	A	C	A	D	***	*		
168	B	D	D	D				
169	C	D	D	D				
170	A	A			***	**		
171	A	D	A	D	**	*		
172	A	A	A	B	***	***		
173	A	A	A	B	***	***		
174	A	D	A	C				
175	A	A	A	A	***	**		
176	A	A	A	A	***	***		
177	C	D						
178	A	A						
179	A	B						

180	A	D						
181	A	A	A	A				
182	A	A	A	A				
183			C	C				
184			D	C				
185	A	D	A	D			D	D
186	B	D	A	D				
187	A	C	A	D			D	D
188	A	D	A	D			D	D
189	A	D	A	D				
190	C	C	D	B				
191	A	D	A	D				
192	A	D	C	D				
193	C	A	C	A				
194								
195	A	A	D	A	***	***		
196	A	A			***	***		
197	A	A	A	A	***	**		
198			A	A				
199	A	A	A	A	***	**	A	D
200			A	A	***	***		
201			A	A	***	***		
202			A	A	***	***		
203	A	A	A	A				
204			A	A	***	***		
205			A	A	***	***		
206			A	A	***	***		
207	A	D	A	D			D	D
208			A	A	***	***		
209	A	A	A	A	***	**		
210	A	A	A	A	**	*	D	D
211	A	D	A	D			D	D
212	A	D	A	D			D	D
213	A		A		***			
214	B		A					
215	A		A		**			

216	A		A		***			
217	A		A		***			
218	A		A		**			
219	A		A		***			
220	A		A		***		C	
221	A		A		***			
222	A		A		***			
223	A		D					
224	A		A					
225	A		A		**			
226	A		A					
227	A		C					
228	A		A		**			
229	C		D					
230	A		A		***		D	
231	A		A		***			
232	A		A		***			
233	A		A		**			
234	A		A		***			
235	A		A		***			
236	A		A		***			
237			A					
238	A		A		**			
239	A		A		***			
240	A		A		***			
241	A		A		***		D	
242	A		A		***			
243	A		A		**			
244	A		A		***			
245	A		A		***		D	
246	A		A		**			
247	A		A		**			
248	C		D					
249	A		A		**			
250	A		A		**			
251	A		A		***		D	
252	A		A		***		D	
253	A		A		***			

254	A		A		***			
255	A		A		**			
256	A		B		**			
257	A		A		***		A	
258	A		A		***			
259	A		A		***			
260	A		A		***		A	
261	A		A		***			
262	A		B		**			
263	A		A					
264	A		A					
265	A		A		**			
266	A		A		***			
267	A		A		**			
268	A		A		***			
269	A		A		***		D	
270	A		A					
271	A		A		***			
272	A		A		***			
273	A (10 МКМ)							
274	A		A		***			
275	A		A		***			
276	A		A		***			
277	A		A					
278	A		A		***			
279	A		A					
280	A		A		***			
281	A		A					
282	B		D					
283	A		A		***			
284	A		A		***			
285	A		A		**			
286	A		A		***			
287	C		D					
288	A		A		**			
289	A		A		***			
290	A		A		***			

291	A		A		***		C	
292	A		A		**			
293	A		A		***			
294	A		A					
295	B		A					
296	A		A		***			
297	A		A		***			
298	A		A					
299	A		A		***			
300	A (10 мкМ)		D					
301	A (10 мкМ)		D					
302	A (10 мкМ)		D					
303			A		***			
304	A		A		***			
305	B		D					
306	A		A		***			
307	A		A		***		D	
308	A		A		***		D	
309	A		A		**			
310	A		A					
311	A		A		***		D	
312	A		A		**			
313	A		A		***			
314	A		A		***			
315	A		A					
316	A		A					
317	A		A					
318	A		A		***			
319	A		A		***			
320	A		A		***			
321	A		A		***			
322	A		A					
323	A		A		***			
324	C		D					
325	A		A		***			

326	A		A					
327	A		A		***		D	
328	A		A				D	
329	A		A		***			
330	A		A		**			
331	A		A		***			
332	A		A					
333	A		A		***			
334	B		D					
335	A		A		**			
336	A		B					
337	A		A		***		D	
338	A		A		**			
339	A		A		***			
340	A		A					
341	A		A		***			
342	A		A		**			
343	C		D					
344			A					
345	A		A		***			
346	A		A		***			
347	A		A		***		D	
348	A		A		***			
349	A		A		***			
350	A		A					
351	A		A		***			
352	A		A		***			
353	A		A		***			
354	A		A					
355	A		A		***			
356	A		A		**			
357	A		A		***			
358	A		A		***			
359	A		A		***		D	
360	A		A		***		D	
361	A		A					
362	A		A					
363	D		D					

364	A		A		**		D	
365	A		A				D	
366	A (10 МКМ)		D					
367	A		A		**			
368	A		A		***			
369	A		A					
370			A		**			
371	A		A		***			
372	D		C					
373	A		A		***			
374	A		A		***			
375	A		A		***			
376	A		A		**			
377	D		D					
378	A		A		***			
379	A		A					
380	A		A		***			
381	A		A		***		D	
382	A		A				D	
383	A		A					
384	A		A		***		D	
385	A		A		***		D	
386	B		A					
387			A		**			
388	A		A		***		D	
389	A		A		***			
390	A		A		**			
391	A		A		***			
392	A		A		**		D	
393	A		A				D	
394	A		A				D	
395	A		A				D	
396	A		A		***			
397	A		A		***		D	
398	A		A		***			
399	A		A		***			

400	A (10 МКМ)		D					
401	C		D					
402					*			
403	A		A				D	
404	A		A				D	
405	A		A					
406					**			
407					**			
408	A		A		***			
409	A		A		**			
410			A		**			
411			A		**			
412			D		*			
413	A		A				D	
414	A		A		***			
415	A		A					
416	A		A		***			
417	C		D					
418	C		D					
419			A		**			
420			A					
421			A					
422			A		**			
423			A					
424			A		***		A	
425			A					
426			A		***		A	
427			A		**			
428			A		***			
429			A		***			
430			A		***			
431			A		***			
432			A		***			
433			A		***		A	
434			A		***			
435			A		***			
436			A		***			

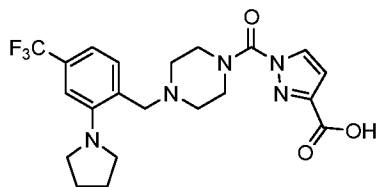
437			A		***			
438			A		**			
439			A		***			
440			A		***			
441			A		**			
442			A		***			
443			A		***			
444			B		*			
445			A					
446			A					
447	A (10 мкМ)							
448			A		***			
449			A					
450	A		A		***			
451	A		A		***		D	
452	A		A					
453			A	D	***	*	D	D
454	A	D	A	D			D	D
455	A		A					
456	A	D	A	D			D	D

*** IC₅₀ составляет менее или равняется 100 нМ; ** IC₅₀ составляет более 100 нМ и менее 1 мкМ; * IC₅₀ составляет более или равняется 1 мкМ и менее или равняется 10 мкМ.

A = % ингибирования, который больше или равняется 75%; B = % ингибирования, который больше или равняется 50% и меньше 75%; C = % ингибирования, который больше или равняется 25% и меньше 50%; D = % ингибирования, который больше или равняется 0% и меньше 25%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
3. Способ лечения хронической боли, боли, обусловленной воспалением, мигрени, склеродермии или неалкогольной жировой болезни печени (NASH) у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.
4. Способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 46234-737601	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2018/033959	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22 May 2018	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 23 May 2017
Applicant ABIDE THERAPEUTICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found **unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/033959

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6, 9, 10, 14-21, 25, 27-31, 33-65, 68-74
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/033959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07D 401/06; A61K 31/4155; A61K 31/496; C07D 403/06; C07D 403/14 (2018.01)

CPC - A61K 31/4155; A61K 31/496; C07D 401/06; C07D 403/06; C07D 403/14 (2018.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/179559 A2 (ABIDE THERAPEUTICS INC et al) 26 November 2015 (26.11.2015) entire document	1-5, 7, 8, 11-13, 22-24, 26, 32, 66, 67
A	US 2006/0183780 A1 (HALLBERG et al) 17 August 2006 (17.08.2006) entire document	1-5, 7, 8, 11-13, 22-24, 26, 32, 66, 67
A	US 2016/0318864 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 03 November 2016 (03.11.2016) entire document	1-5, 7, 8, 11-13, 22-24, 26, 32, 66, 67
A	US 7,012,075 B2 (PRASIT et al) 14 March 2006 (14.03.2006) entire document	1-5, 7, 8, 11-13, 22-24, 26, 32, 66, 67
P, A	WO 2017/087858 A1 (ABIDE THERAPEUTICS INC) 26 May 2017 (26.05.2017) entire document	1-5, 7, 8, 11-13, 22-24, 26, 32, 66, 67

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2018

Date of mailing of the international search report

23 JUL 2018

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774